

**Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse
über die experimentelle Erzeugung
von Schädel- und Kiefermißbildungen**

von

Hannelore Patzelt

aus Asch/Sudetenland

1967

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan : Prof. Dr. E. Wetterer

Referent : Prof. Dr. Dr. Paschke

Tag der mündlichen Prüfung : 11. 12. 1967

Gliederung

	Seite
A. Zur Geschichte der experimentel- len Teratologie	1
B. Unsere Kenntnisse über die experi- mentelle Erzeugung von Schädel- und Kiefermißbildungen	3
1. Über den Zeitpunkt der Schädigung	3
2. Über die Art der Schädigung	7
I. durch physikalische Faktoren	8
a) Röntgen- und Radiumstrahlen	8
b) Sauerstoffmangel	13
II. durch chemische Faktoren	17
a) Hormone	17
b) verschiedene Medikamente und chemische Faktoren	20
III. durch Mangelernährung	23
IV. durch Überdosierung von Vitaminen	29
V. durch kongenitale Infektionen	34
C. Zusammenfassung	43
Literaturverzeichnis	45



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533917_0003

A. Zur Geschichte der experimentellen Teratologie.

Mißbildungen des Kopfes sind schon aus der frühesten Geschichte der Menschheit bekannt. Sie wurden bildlich dargestellt und beschrieben und gaben Anlaß zu den mannigfaltigsten Deutungen und Weissagungen. Bereits Aristoteles (384 - 322 v. Chr.) beschrieb die Morphologie auffälliger Mißbildungen. Aber erst seit dem 17. Jahrhundert interessierte man sich für die Entstehung solcher Abnormitäten (Harvey 1578 - 1657).

Der Grundstein für die experimentelle Erforschung der Embryologie wurde durch die bekannten Untersuchungen von Hertwig (1849 - 1922) und Roux (1850 - 1924) gelegt. Etwa bis 1941 dienten Experimente mit Röntgenstrahlen oder bestimmten chemischen Stoffen vorwiegend dazu, embryologische Entwicklungsabläufe zu studieren. Wolff hatte schon 1934 eine sogenannte kritische Phase in der Entwicklung des Kopfes nachweisen können und Lehmann gelang 1938 an Tritonenkeimen der Beweis, daß die Entwicklung des Kopfes von der Organisatorwirkung zweier Regionen abhängig ist.

Erst als nach einer Rötelnepidemie in Australien 1941 Kopfmißbildungen gehäuft auftraten und eine deutliche Zunahme von Mißbildungen nach Kriegs- und Hungerzeiten beobachtet wurde, wurden

viele Forscher in ihrer Annahme bestärkt, daß die verschiedensten Umwelteinflüsse für das Entstehen von Mißbildungen verantwortlich sein müßten. Seit dieser Zeit wurden umfangreiche systematische Versuchsreihen an Amphibien, Warmblütern und Säugetieren durchgeführt. Es konnten dabei zahlreiche Agentien ermittelt werden, die allein oder im Zusammenspiel mit genetischen Faktoren mannigfaltige Anomalien im Schädel- und Kieferbereich erzeugen.

- B. Die Aufgabe dieser Arbeit besteht darin, unsere Kenntnisse über die experimentelle Erzeugung von Schädel- und Kiefermißbildungen im gegenwärtigen Zeitpunkt aufzuzeigen.

1. Über den Zeitpunkt der Schädigung.

Für die Entstehung von Anomalien in diesem Bereich ist in besonderem Maße der Zeitpunkt von Bedeutung, wann die Störung eingesetzt hat. Durch gezielte Tierversuche wurde die Erkenntnis gewonnen, daß es in der Entwicklung eines Keimlings sogenannte kritische Phasen gibt. Zu dieser Zeit genügen schon minimale Reize, um eine schwerwiegende Veränderung hervorzurufen, während es nach dieser Phase nur noch zu Störungen in der Ausdifferenzierung kommt.

Büchner (1958) betont, daß exogene Noxen in der Regel eine phasenspezifische Wirkung haben, jedoch faktorenspezifisch sind. Demgegenüber vertritt Pliess (1962) die Meinung, daß "die sensiblen Phasen keineswegs für alle verschiedenartigen peristatischen Noxen auf den gleichen Zeitpunkt der Kyematogenese fallen. Es dürfte im Gegenteil mit großer Wahrscheinlichkeit eine Faktorenspezifität der sensiblen Phasen bestehen. Diese Unterschiede werden meist durch

die weitgehend faktorenspezifische morphologische Reaktion (Mißbildung) in der nachfolgenden kritischen Entwicklungsphase überdeckt."

Am Beispiel der Fruchtschädigung durch Röntgenstrahleneinwirkung soll nun der Zeitpunkt der Schädigung näher erläutert werden.

Job et al. (1935) fanden bei der Ratte bei einer Strahlendosis von 35 bis 90 r nur am 11. Tage der Trächtigkeit Störungen von Oberkiefer- und Unterkieferentwicklung. Warkany und Schraffenberger (1947) bestrahlten gravide Ratten vom 10. bis 16. Tag der Trächtigkeit mit verschiedenen Röntgendosen (zwischen 190 und 1120 r).

Im Gegensatz zu Job et al. konnten sie durch höhere Dosen von Röntgenstrahlen auch nach dem 11. Trächtigkeitstag noch Anomalien der Kieferfortsätze, des Gehirns und der Augen erzeugen. Außer einer Verkürzung der Kieferfortsätze und Ossifikationsstörungen wurden auch Gaumenspalten nach Bestrahlung vom 10. bis 16. Tag beobachtet.

Besonders zahlreiche Mißbildungen wurden bei Tierembryonen gefunden, deren Mütter am 15. Tag der Trächtigkeit bestrahlt wurden (dabei waren niedrige und hohe Strahlendosen gleich wirkungsvoll).

Von zahlreichen Autoren wie Warkany und Schraffenberger (1947), Hicks (1953), Russel und Russel (1954), Murakami (1957), Rugh 1959), Degenhardt (1962) u.a. konnte übereinstimmend festgestellt werden, daß bei der Maus die Kopfanlage bei einem Keimlingsalter von 7 Tagen und 20 Stunden gegenüber Röntgenstrahlen maximal sensibel ist.

Tabelle I zeigt die unterschiedliche Wirkung einer konstanten Röntgendosis in den verschiedenen Entwicklungsperioden der Maus.

Tag post partum	Nervensystem	sonstige Organe
0 - 2 Tage	Keine Schädigungen	
3. Tag	Anencephalie mit extremen Defekten an Hirnstamm und Rückenmark	
4 - 10. Tag	Defekte an Vorderhorn, Hirnstamm und Rückenmark	
11 - 13. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
14 - 16. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
17 - 19. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
20 - 22. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
23 - 25. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
26 - 28. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
29 - 31. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
32 - 34. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
35 - 37. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
38 - 40. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
41 - 43. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
44 - 46. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
47 - 49. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
50 - 52. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
53 - 55. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
56 - 58. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
59 - 61. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
62 - 64. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
65 - 67. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
68 - 70. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
71 - 73. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
74 - 76. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
77 - 79. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
80 - 82. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
83 - 85. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
86 - 88. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
89 - 91. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
92 - 94. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
95 - 97. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	
98 - 100. Tag	Defekte an Hinterhorn, Rückenmark, Nerven	

Tab. I aus: G. Töndury: Die Embryologie im Dienste der Krankheitsforschung, S. 707, in: Ergebnisse der med. Grundlagenforschung, Bd. 1, 1956, Verlag von Thieme, Stuttgart.

In Abbildung 1 ist die Häufigkeit der Mißbildungen und Totgeburten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Schädigung graphisch dargestellt.

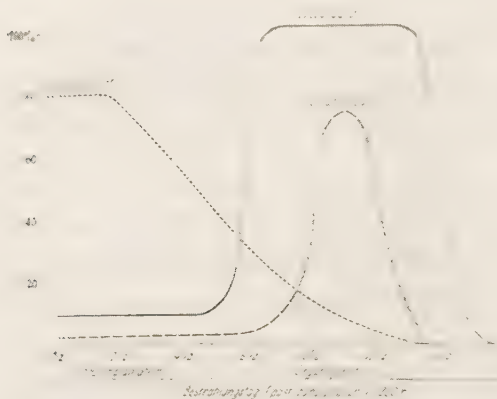


Abb. 1 aus: G. Töndury: Die kritischen Phasen in der Embryonalentwicklung und ihre Störung durch chemische Faktoren und Viren, Vjschr. d. Naturforsch. Ges. 101, S. 98 (1956)

Ritter (1961 - 1963) erhielt nach Bestrahlung von trächtigen Mäusen mit einer Dosis von 130 r im Keimlingsalter zwischen 6 Tagen und 8 Stunden und 10 Tagen und 20 Stunden, in Abständen von 12 Stunden Hypoplasien des Ober- und Unterkiefers, partielle und totale Spaltbildungen im Oberkiefer, außerdem mediale und distale Ober- und Unterkieferverschmelzungen. Die totalen Spaltbildungen sind meistens mit Zahndystopien verbunden. Außerdem wurden hierbei Zahnverschmelzungen verschiedener Grade

beobachtet.

Allgemein zeigte sich, daß der Oberkiefer mehr von den Störungen betroffen war als der Unterkiefer.

Die Mißbildungsquote war beim Keimlingsalter von 7 Tagen und 20 Stunden am höchsten, sie betrug 88 %. Im Keimlingsalter von 8 Tagen und 8 Stunden betrug sie nur 63 %.

Auch für den Menschen ist die Kenntnis des Zeitpunktes der schädigenden Wirkung von Röntgenbestrahlung von Bedeutung.

Trautmann (1965) konnte aus den Anamnesen klinischer Fälle nachweisen, daß mit großer Wahrscheinlichkeit Röntgenbestrahlung zwischen dem 1. und 5. Schwangerschaftsmonat zu den schweren Schädigungen des Embryos führte.

2. Über die Art der Schädigung.

Exogene Einflüsse, die zu Schädigungen der Kopfentwicklung führen können, sind außerordentlich zahlreich. Ich mußte mich deshalb in dieser Arbeit auf die hauptsächlichsten Faktoren beschränken und

möchte besonders folgende herausstellen:

I. Physikalische Faktoren, besonders Röntgenstrahlen und Sauerstoffmangel

II. Chemische Faktoren und Medikamente, unter denen die mitosehemmenden Stoffe und Hormone eine bevorzugte Stellung einnehmen.

III. Die Mangelerkrankung, die besonders in Form des Vitaminmangels in der experimentellen Teratologie eine sehr große Rolle spielt. Ich habe alle Schädigungen, die auf Vitaminmangel und die Überdosierung von Vitaminen zurückzuführen sind, gesondert zusammengefaßt.

IV. Der Einfluß der Infektionen (Viren und Toxoplasmen).

I. a) Schädigungen durch physikalische Faktoren.

Die mittels Röntgenstrahlen verursachten Anomalien wurden im wesentlichen bereits im vorausgegangenen Abschnitt beschrieben. Sie sind hier nochmal in einer Tabelle (Tab. II) zusammengefaßt.

Die Abbildungen 3a - e zeigen verschiedene Kopfmißbildungen bei Mäusen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten ihrer Embryonalentwicklung einer Röntgenbestrahlung ausgesetzt waren.

Abbildung 2 zeigt eine normale ausgereifte Maus; in Abb. 3a besteht eine breite mediane Kiefer - Ge-

Tabelle II : Mißbildungen im Schädel- und Kieferbereich, hervorgerufen durch Röntgenbestrahlung.

Jahr	Autor	Rö-Einh.	Trächt. Tag	Mißbildungen	Versuchstier
1935	Job et al.	95 - 200 r	9.	Schädigung der Gehirnanlage	Ratten
		35 - 90 r	10.	Schädigung der Augenanlage	
			11.	Schädigung der Kieferfortsätze	
1947	Warkany, Schraffenberger	190 - 1120 r			
		190 - 500 r	10.	Schädeldefekte, Gaumenspalten, verkürzte Ober- und Unterkieferfortsätze, Ossifikationsstörungen	Ratten
		250 - 670 r	11.	1 Tier mit verkürztem Oberkiefer, Unterentwicklung der Extremitäten, Verspätung der Ossifikation	
		190 - 670 r	12.	Verkürzung des Ober- und Unterkiefers, Gaumenspalte (1 Fall)	
		190 - 900 r	13.	Bei über 400 r Encephalocoele, Verkürzung des Unterkiefers, Gaumenspalten, Ossifikationsstörungen	
		190 - 950 r	14.	1 Gaumenspalte, Unterentwicklung der Extremitäten	
		890 - 950 r		Verkürzung der Mandibula, Gaumenspalten, Extremitätenanomalien	
		250 - 300 r	15.	Gaumenspalten	
		1120 r		Alle Embryonen wiesen Gaumenspalten auf, Extremitätenanomalien	
		300 r	16.	Keine Gaumenspalten	
1950	Russel	200 - 400 r	6 1/2 - 13 1/2	" dome - shaped heads ", " cranial blisters ", lange, schmale Köpfe, Skelettanomalien, Augenanomalien, Organfehlbildungen	Mäuse
1961 - 1963	Ritter	130 r	6 Tage + 8 Std. - 10 Tage + 20 Std.	Hypoplasien des Ober- und Unterkiefers, partielle und totale Spaltbildungen, mediale und distale Oberkiefer- und Unterkieferverschmelzungen, Zahndystopien, Zahnverschmelzungen	Mäuse

sichtsspalte, außerdem Destruktionen im Oberkiefer- und Nasenbereich und beidseitige Anophthalmie. In Abb. 3b zeigt das Tier eine rechtsseitige LKG - Spalte, die bis in die Nasenhöhle reicht und ebenfalls beidseitige Anophthalmie. Den Zusammenhang der Oberkieferreduktion mit Augenstörungen (beidseitige Anophthalmie) kann man aus Abb. 3c ansehen. Im Gegensatz dazu weist der Mäusekeimling in Abb. 3d nur eine Unterkieferreduktion auf. Hier erfolgte die Röntgenbestrahlung 24 Stunden früher.

In Abb. 3e ist eine Unterkieferagnathie zu sehen, die mit einer Oberkieferdysplasie verbunden ist. Die Ohren sind disloziert.

(Abb.^{2,}3a - 3e auf den Seiten 10 und 11.)



Abb. 2



Abb. 3a



Abb. 3b



Abb. 3c



Abb. 3d

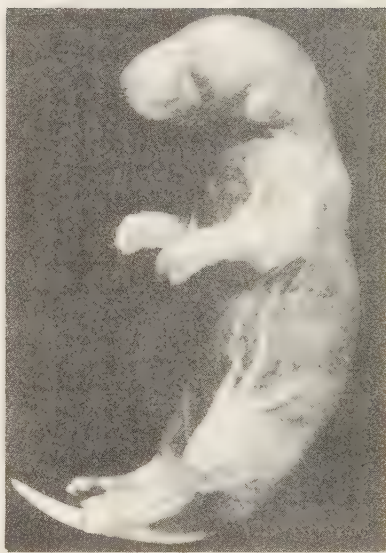


Abb. 3d

Abb. 2 und 3a - e aus : Ritter, W.: Durch Röntgenstrahlen
induzierte Kopfmißbildungen.
Dtsch. Zahnärztebl., 17, 246 (1963)

Radioaktive Strahlen haben im Prinzip die gleiche Wirkung wie Röntgenstrahlen.

Sikov und Noonan (1958) injizierten trächtigen Ratten anorganischen Phosphor - 32 zwischen dem 6. und 10.Tag intraperitoneal. Bei allen Tiergruppen konnten Anomalien im Kiefer- und Gesichtsbereich beobachtet werden. Auffallend war eine Größenreduktion der Mandibula, die oft mit nicht oder unvollständig verschmolzenen Oberkiefer- und seitlichen Nasenfortsätzen verbunden war. Bei Injektionen am 9. und 10.Tag war die Anzahl dieser Anomalien höher.

Aber auch beim Menschen konnte die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf den Embryo insofern beobachtet werden, als es z.B. vorgekommen ist, daß bei Frauen eine Röntgenbestrahlung durchgeführt wurde, deren Schwangerschaft zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt war. Bei den Kindern dieser Frauen mußten gehäuft Mikrocephalien und Extremitäten - Mißbildungen festgestellt werden. Nach Lefebvre (1964) wurden solche Mißbildungen nach Bestrahlungsdosen zwischen 25 - 200 r beobachtet. Bis zum Jahre 1933 sollen nach Trautmann (1965) insgesamt 50 Fälle von Fruchtschäden verzeichnet worden sein, wozu noch 26 Fälle auf diese Weise geschädigte Kinder hinzukämen. Die in Hiroshima und Nagasaki beobachteten Fruchtschäden sind in dieser Zahl nicht enthalten.

Wie Yamazaki (1954) mitteilte, wiesen die Kinder

von Müttern, die sich in einem Umkreis von 2000 m von der Explosionsstelle befanden, ein Zurückbleiben der geistigen Entwicklung und Mikrocephalie auf, was er an 16 überlebenden Kindern beobachtet hat.

I. b) Schädigungen durch Sauerstoffmangel.

Der Sauerstoffmangel nimmt bei der Entstehung von Kopfmißbildungen eine Sonderstellung ein. Das ausreichende Vorhandensein von Sauerstoff ist Voraussetzung für eine normale Embryonal - Entwicklung. Sein Mangel führt besonders in den frühen Stadien zu schweren Störungen im embryonalen Stoffwechsel. Nach Büchner (1956) sind "die Stoffwechselprozesse dort am intensivsten, wo besondere Strukturbildungen bevorstehen, so daß sich durch Störungen des embryonalen Stoffwechsels phasenspezifisch gerade an den Stellen Mißbildungen entwickeln, an denen die chemische Differenzierung bestimmter Strukturen jeweils im Gange ist."

Die Wirkung von Sauerstoffmangel auf die embryonale Entwicklung wurde vereinzelt schon im vorigen Jahrhundert untersucht.

St. Hilaire erzeugte schon 1863 durch Bestreichen von Hühnereiern mit Firniß bei den Kücken Mißbildungen des Zentralnervensystems. Vorallem an Amphibienkeimen wurde die Auswirkung des Sauerstoffmangels untersucht, indem die Eier in enge Glasröhrchen gebracht

wurden. Nach Büchner soll Schultze beobachtet haben, daß mit zunehmendem Abstand von der Öffnung "Mißbildungen zunehmender Schwere auftraten". Riddle gelangte durch Experimente an Hühner - und Taubenembryonen zu der Ansicht, "daß ein Sauerstoffmangel umso leichter überlebt wird, je jünger der Keimling ist." Er fand Mißbildungen an Auge und Kopf.

Systematisch ist die teratogene Wirkung von Sauerstoffmangel eigentlich erst seit 1946 untersucht worden. Vorallem Büchner und Mitarbeiter (1946) arbeiteten mit Sauerstoffmangel. Sie erhielten bei Tritoneiern neben einer allgemeinen Entwicklungsverlangsamung schwere Mißbildungen des Gehirns und der Kopfsinnesorgane, wenn die Keime vor der Gastrulation und in der Anlage des Zentralnervensystems während der Neurulation dem Sauerstoffmangel ausgesetzt waren. O_2 - Mangel nach diesem Stadium ergibt "Ausdifferenzierungsstörungen des Gehirns".

Auch bei Versuchen am Warmblüterkeim (Büchner, Gallera, Rothweiler, Rübsaamen) konnte die phasenspezifische Wirkung des O_2 - Mangels festgestellt werden. Während der ersten 24 Stunden bewirkt O_2 - Mangel Anencephalie. Nach Rübsaamen (1955) "ändert sich bei späterer Einwirkung (nach 36 oder 48 Stunden) beim Hühnchen der Mißbildungstypus, es entsteht dann keine Anencephalie mehr, sondern feinere Störungen am Auge und Veränderungen an den Extremitäten und am Schwanz."

Die Versuche mit Säugetieren zeigten generell die gleichen Störungen der Entwicklung.

Werthemann und Mitarbeiter (1950) erhielten vorwiegend Augenanomalien, als sie Ratten in den ersten Tagen der Trächtigkeit einem Unterdruck von 400 - 460 mm Hg aussetzten. Ingalls und Mitarbeiter (1952) fanden von 67 Feten bei 13,4% Gaumenspalten, wenn sie gravide Mäuse am 14.Tag einem Unterdruck über 5 Stunden von 260 - 280 mm Hg aussetzten, dagegen Anomalien des Zentralnervensystems bei demselben Unterdruck über 5 Stunden am 8.Tag. So wurde auch bei den Säugetieren "Zeitpunkt und Ausmaß des Sauerstoffmangels für die Auslösung von kongenitalen Fehlbildungen bestimmend" (Ingalls 1952).

Badtke und Mitarbeiter (1959) beschrieben besonders Wirbelsäulenfehlbildungen, die in verschiedenen Variationsgraden auftraten. So wurde festgestellt, "daß die Intensität des O_2 - Mangels sowohl die Extensität des Wirbelsäulenstörungsbereichs, als auch die phänische Realisation bestimmter Mißbildungstypen beeinflusst". Diese Versuche wurden an graviden Kaninchen vorgenommen, d.h. die Tiere wurden zwischen dem 7. und 15.Tag der Trächtigkeit mehrere Stunden verschiedenem O_2 - Partialdruck ausgesetzt. Dabei konnte vor allem ein Grenzwert für Dauer und Menge des O_2 - Mangels herausgefunden werden. Es erwies sich, daß ein 4 - stündiger Sauerstoffmangel am 9.Trächtigkeitstag entsprechend einem Partialdruck von 7000 m Höhe ge-

rade noch teratogen wirkt, daß aber ein Mangel über 5 Stunden entsprechend einer Höhe von 8500 m am 8. und 9.Trächtigkeitstag eine besondere Häufung von Anomalien im Kopfbereich ergibt. Dabei wurden Dyscephalien mit ein - und doppelseitigen Kieferdysplasien und Störungen der Zahnentwicklung beobachtet, und außerdem Augen - und Nierenanomalien.

Da in dieser Versuchsreihe nur vier Fälle beobachtet werden konnten, muß der Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser Dysplasien und der Sauerstoffmangelexposition des Muttertieres jedoch kritisch gewertet werden.

Badtke weist darauf hin, daß "die beobachteten Kopfmißbildungen keine Schlußfolgerung hinsichtlich einer speziellen Bedeutung dieser Noxe zulassen, es ist vielmehr der Zeitpunkt eines teratogenen Einflusses auf die frühe Embryonalentwicklung von maßgeblicher Bedeutung".

Man vermutet, daß auch bei Menschen Sauerstoffmangel während der Embryonalentwicklung, besonders in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft, Mißbildungen verursachen kann. Der Beweis hierfür ist außerordentlich schwierig. Man kann praktisch nur retrograd aus der Schwangerschaftsanamnese schließen, daß evtl. ein Sauerstoffmangel zu Beginn der Schwangerschaft vorgelegen haben könnte.

Schon Schultze (1861) und Virchow (1864) gaben bei arhinencephalen und otocephalen Fehlbildungen und

Gaumenspalten dem Vorhandensein nur einer Nabelarterie die Schuld.

Pathologische Veränderungen des Eibettes sollen zu Mißbildungen führen können. (Krone, 1964) Auch hier wird der Grund in einer mangelnden Sauerstoff- und Glukoseversorgung zu suchen sein.

Rübsaamen (1957) versuchte, diese Fragen durch eine Untersuchung der Schwangerschaftsanamnese in über 248 Fällen von Mißbildungen zu klären. In 123 Fällen konnte er aus der Schwangerschaftsanamnese vermehrt Störungen feststellen wie: Entzündung des Eileiters, vorausgegangene Fehlgeburt durch Verzögerung der Wanderung des befruchteten Eies, primäre und sekundäre Störungen des Eibettes durch vorausgegangene Menstruationsstörungen, kurz vorausgegangene Geburten oder Aborte, hohes Alter der Mutter, große Kinderreihe, Blutungen in der Frühschwangerschaft, Abtreibungsversuche. In solchen Fällen ist der Keim vorübergehend einem schweren Glukose - und Sauerstoffmangel ausgesetzt.

In Tabelle III ist eine kurze Übersicht über Mißbildungen im Schädel - und Gesichtsbereich gegeben, die experimentell durch Sauerstoffmangel erzeugt wurden.

II. Schädigungen durch chemische Faktoren.

- a) Störungen des innersekretorischen Systems der Mutter können ebenfalls zu Anomalien im Kiefer - und Gesichtsbereich des Keimlings führen.

Tabelle III : Mißbildungen im Schädel - und Kieferbereich, hervorgerufen durch
Sauerstoffmangel

Jahr	Autor	Mißbildungen	Versuchstier
1836	St. Hilaire	Omphalocephalie, Augenatrophie, Spinalfissuren	Hühnchen
1921	Stockard	Cyklopie	Fischkeime
1946	Büchner, Maurath, Kehn	Cyklopie, Anencephalie, Arhinencephalie, Synophthalmie	Triton taeniatus
1950/51	Gallera	Axiale Faltungen der Keimscheibe oft überhaupt nicht entwickelt, Bildung des Primärvitreus und des Kopfortsatzes verzögert	Triton taeniatus
1951	Büchner, Rübsamen, Rothweiler	Fehlbildungen des Gehirns und Rückenmarks, Extremitätenmißbildungen	Hühnchen
1952	Rübsamen	Anencephalie, Spina bifida, Herzektomie, Verkrümmungen der Längsachse, Augen-, Extremitätenanomalien	Hühnchen
1950	Werthemann, Reintgen Thoenen	Augenanomalien	Ratten
1952	Ingalls, Curley, Frindle	Anencephalie, Cranioschisis, Gaumenspalten	Mäuse
1953-1956	Degenhardt, Badtke	Dyscephalien mit Kieferdysplasien, Störungen der Zahnentwicklung, Augenanomalien, Nierenmißbildungen	Kaninchen
1959	Degenhardt, Lund	Kraniofaciale Dysplasien	Kaninchen

V.Roth (1935) erhielt durch intraperitoneale Injektion von HVL - Auszügen und durch Thymusfütterung eine bedeutende Vergrößerung der Ossa Frontalia und Ossa Nasalia. Nach Injektion von Preloban (HVL - Präparat) konnte Steiniger (1939/40) bei einem speziellen Mäusestamm, der gehäuft Spaltbildungen aufwies, deren Anzahl verdoppeln. Bei Hypophysektomie wurde ein Stillstand der Schädelentwicklung beobachtet, das Skelettwachstum war im allgemeinen aufgehalten. Eine Thyreoidektomie führte u.a. zu Veränderungen der Kiefergelenkstrukturen (Baume et al., 1953).

Fraser, der in den Jahren 1952 - 1960 versuchte, die Ätiologie der Gaumenspalten experimentell zu ergründen, arbeitete mit Corticosteroidhormonen bei Mäusen. Das Cortison wurde den Tieren in Form von intramuskulären oder subkutanen Injektionen während verschiedenen Zeiten der Trächtigkeit zugeführt. Es stellte sich heraus, daß die Entstehung der Gaumenspalte abhängig war:

1. Vom Genotypus des Mäusestamms
2. Von der Dosis des Cortisons
3. Vom Entwicklungsstadium der Foeten.

ad 1) Die Reaktion auf das teratogene Agens ist bei den verwendeten Tierstämmen nicht gleich. Der Mäusestamm A/Jax wies bei fast allen Embryonen Gaumenspalten auf, der Stamm C 57 DC/6 nur bei 17% der Embryonen. Um zu beweisen, daß die Ausbildung der Anomalien vom Genotyp der Tiere abhängig ist, wurden A/Jax -

Weibchen mit C 57 DC/6 - Männchen gekreuzt. Die Nachkommenschaft wies bei 43% Gaumenspalten auf, bei umgekehrter Kreuzung waren es nur 4 %.

ad 2) Es stellte sich bei diesen Experimenten ferner heraus, daß die Entstehung der Gaumenspalten außer vom Genotypus von der Dosis des Cortisons abhängig ist. Die Dosis von 5 mg Cortison wirkt tödlich, d.h. die Embryonen sterben ab oder werden resorbiert. Bei Verabreichung einer teratogenen Dosis von 1,5 - 2,5 mg täglich werden außer Gaumenspalten Lippenspalten, Verkleinerung des Kopfes und Verkürzung der Mandibula gefunden. Die eigentliche teratogene Dosis des Cortisons lag bei 2,5 mg.

ad 3) Bei trächtigen Mäuseweibchen, die eine Dosis von 2,5 mg Cortison pro Tag vier Tage lang verabreicht bekamen, entstanden Gaumenspalten, die am häufigsten bei Injektionen am 11. Tag nach der Konzeption zu beobachten waren. Bei einmaliger Injektion traten Gaumenspalten auf, wenn die Cortisondosis am 12. oder 13. Tag nach der Konzeption gegeben wurde.

Fraser erklärt die Wirkung des Cortisons bei der Entstehung von Gaumenspalten: "Cortison scheint dadurch Gaumenspalten zu verursachen, indem es die Zeit, die die Fortsätze brauchen, um in die horizontale Lage zu kommen, verzögert."

Die Injektionen von ACTH (Fraser et al., 1954)

bei Mäusen am 13. Trächtigkeitstag hat die gleiche Wirkung wie das Cortison. Auch Gabka und Chryssikopoulos (1960) konnten die teratogene Wirkung des Cortisons im Tierversuch bestätigen.

Auch beim Menschen wurden vereinzelt Anomalien beschrieben, die auf die therapeutische Anwendung des Cortisons zurückzuführen sein sollen (Wells, 1953).

Die Vermutung, daß Störungen im Glukosehaushalt zu Anomalien führen könnten, konnte ebenfalls im Tierversuch bestätigt werden.

Chomette (1955) und Brinsmade et al. (1956) injizierten Insulin bei trächtigen Kaninchen (20 - 22 I. E. zwischen 6. und 13. Trächtigkeitstag). Es resultierten Mikrocephalie, Anomalien der Kieferfortsätze und Augenanomalien.

Landauer (1947 - 1954) erhielt durch frühe Injektion von Insulin an Hühnchenkeimen Störungen der Schwanzwirbelentwicklung, bei späterer Injektion Schnabelanomalien und mikromele Anomalien.

- b) Die Wirkung anderer chemischer Faktoren soll am Beispiel der Borsäure kurz erläutert werden, die ebenfalls Mißbildungen des Kopfes und der Extremitäten hervorrufen kann.

Landauer berichtete, daß Injektionen von Borsäure in den Dottersack von Hühnchenkeimen (zwischen 84 und 96 Stunden der Keimentwicklung) zu chondrodys-

plastischen Veränderungen führte. Bei den Fehlbildungen im Gesichtsbereich war ein verkürzter Unterschnabel mit Gaumenspalte und Kolobomen verbunden. Diese Schädigungen sind ähnlich den durch Insulininjektion erzeugten, jedoch ist bei der Anwendung von Borsäure die Anzahl der Schnabelanomalien (Verkürzung des Unterschnabels mit Gaumenspalten) wesentlich größer.

Abb. 4 zeigt in einer graphischen Darstellung den Prozentsatz aller Arten von Schnabel- und Gesichtsmißbildungen nach Injektion von Borsäure und Insulin zu verschiedenen Zeitpunkten (2 Einheiten Insulin oder 2,5 mg Borsäure)

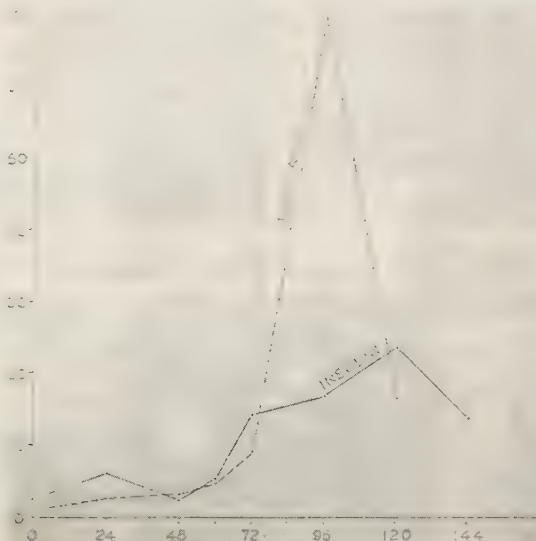


Abb. 4 Aus: Landauer, W.: Malformations of chicken embryos produced by boric acid and the probable role of riboflavin in their origin J. exp. Zool., 120, 469 (1952)

Abb. 5a zeigt durch Borsäure ausgelöste Verkürzung des Unterschnabels, Abb. 5b und c durch Insulin verursachte Verkürzungen des Oberschnabels, Abb. 5d durch Pilocarpin ausgelöste Verkürzungen des Unterschnabels und Gesichtsspalten mit und ohne Verkürzung des Unterschnabels.



Abb. 5a aus: Landauer, W.:
J. exp. Zool. 120, 469 (1952)



Abb. 5b aus: Stahl, A.:
Habil.-Schrift, 1964

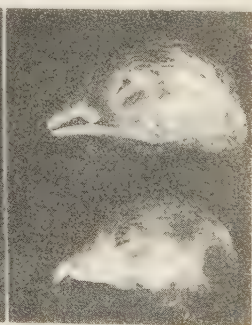
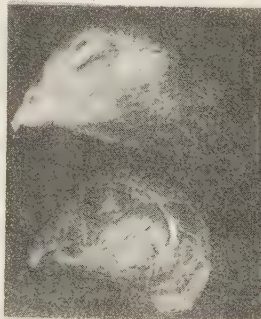


Abb. 5d aus: Landauer, W.:
J. exp. Zool. 122, 469 (1955)

Weitere Anomalien des Kiefer - Gesichtsbereichs, die durch verschiedene Medikamente und Drogen ausgelöst werden, werden in einigen Beispielen in Tab. IV zusammenfassend dargestellt.,

III. Schädigungen durch Mangelernährung.

Seit zwei Jahrzehnten werden Versuche unternommen, die die Wirkung von Mangelernährung auf den sich entwickelnden Embryo zeigen. Muttertiere wurden mit einer "Diätnahrung" gefüttert, der bestimmte Vitamine fehlten.

Hale (1933 - 1935) beschrieb als erster kongenitale Anomalien bei Schweinen. Er fütterte die Tiere mit einer Vitamin - A - Mangelnahrung, die Nachkommenschaft wies Gaumenspalten, Lippenspalten, Anophthalmie, Mikrophthalmie, überzählige Ohren, subkutane Cysten und verlagerte Nieren auf. Wurde dieser Mangelnahrung Lebertran oder Grünfutter hinzugegeben, waren keine Anomalien zu beobachten.

Warkany und Schraffenberger (1946) konnten bei Ratten Aborte und Unterentwicklung und außerdem verschiedene Augenanomalien als Folgen der Mangeler-nährung des Muttertieres feststellen.

Riboflavin - (Vitamin B₂) Mangel

Warkany und Nelson (1940) fütterten Ratten mit einer Mangelnahrung (bestehend aus Maismehl, Weizen, Kaliumkarbonat, Natriumchlorid und Viosterol). Es

Tabelle IV : Mißbildungen im Schädel- und Kieferbereich, hervorgerufen durch Medikamente und chemische Substanzen.

Jahr	Autor	Medikament, chem. S.	Mißbildungen	Versuchstiere
1958	Filippi, Mela	Tetracyclin	Gaumenspalten, Hypotrophie des horizontalen Astes, Fetusentwicklung der Schneide- zähne	Ratten
1964	Bevelander, Gohlan	Tetracyclin	Keine groben Anomalien, nur Ge- wichts- und Größenreduktion	Ratten
1964	Paget, Thorpe	Sulfonamid	Okklusionsstörungen der Schneide- zähne, verkürzte Kiefer, Mikro- stomie, Gaumenspalten (bei Kanin- chen wurden keine Mißbildungen beobachtet)	
1958 -1960	Tuchmann- Duplessis Merlier-F.	Aktinomycin -D	Verschiedene schwere Gesichts- anomalien, Oculosis	
1952			Gaumenspalten	
1960 -1964	Fraser et al. Fraser et al.	Cortison ACTH	Gaumenspalten	
1959 -1960	Steiniger	Proloben	Gaumenspalten	
1956	Baume	Wachstumshormon	Kraniofaciale Anomalien, gespreiz- ter Unterkieferknochen, maxilläre Prognathie, abgeflachter Hinterkopf, Brachycephalie	
1945 -1947	Lewisner	Insulin	Schnabelmißbildungen	Hühnerchen
1947	Moseley	Insulin	Schnabelmißbildungen	Hühnerchen
1955	Comette	Insulin	Zwei Fälle von Kopfmißbildungen (nach Insulinschock)	Kaninchen
1956	Brinmade, Büchner, Hübmann	Insulin	Mikrocephalie (bei Blutzucker- senkung ohne Schock)	Kaninchen
1953	Baume et al.	Thyreoidektomie	u.a. Veränderungen der Kiefer- gelenkstrukturen	Ratten
1958	Hishihara	Stilbeströl	Gaumenspalten	Kaninchen
1966	Messey	Diphenylhydantoin- sodium	Lippen- Gaumenspalten	Mäuse
1955	Ansel	Colchisin	Augenanomalien, Reduktion des gesamten Kopfes	Hühnerchen
1955	Ansel	Saponin	Augenanomalien, Mikrogathie des Oberkiefers	Hühnerchen
1965	Arbab- Zahedi	Thalidomid	Gaumenspalten, Ohrmuschelde- formitäten, außerdem tote Würfe, Zwergwachstum	Merschweinchen
1957	Murphy et al.	Nitrogen Mustard	Kreuzschnabel, verkürzter, abge- flachter Kopf, verkürzte Mandi- bula, Gaumenspalten selten	Hühnerchen, Ratten
1957	Murphy et al.	Triasen	Schnabelanomalien, Unterkiefer fehlt zuweilen (beim 12-Tage- Embryo), Gaumenspalten	Hühnerchen, Ratten
1957	Murphy et al.	Thiazasol	Verkürzung des Oberschnabels, (beim 12-Tage-Embryo), Lippen- Gaumenspalten	Hühnerchen, Ratten
1957	Murphy et al.	6 -Aminonikotin- sacid	"Papageienschnabel", Lippen- Gaumenspalten, Gaumenstruktur fehlt zuweilen	Hühnerchen, Ratten
1957	Murphy et al.	Amaserin	Beim Hühnerchen schwere Defekte im Gesichtsbereich, verkürzter unterer Schnabel, "Papageien- schnabel", Fehlen seitlicher Strukturen der Maxilla verbun- den mit stark verkleinerter Mandibula, Gaumenspalten, Lip- penspalten selten	Hühnerchen, Ratten
1955	Lehmann	Lithium	Verschiedene Kopfanomalien	Triton
1947 -1952	Landauer	Borsäure	Schnabel- Skelettanomalien	Hühnerchen
1953	Landauer	Pilocarpin	Verschiedene Mißbildungen des Schnabels und Gesichts	Hühnerchen
1948	Gillmann et al.	Trypanblau	Lippen-, Gaumenspalten, Cranio- schisis, Augenanomalien, Hydro- cephalus, Spina bifida	Ratten
1956	Tuchmann- Duplessis et al.	Trypanblau	Miramißbildungen, knöchernes Schädeldach fehlte in system- artiger Weise, lückenhaft	Ratten
1955	Thalhammer, Keller-	Lost	Gaumenspalten, Mikrogathie, Extremitätenanomalien, Amnion-	Mäuse

resultierten bei der Nachkommenschaft Skelettanomalien wie Verkürzung der Mandibula, Tibia, Fibula, des Radius, der Ulna, Rippenverschmelzungen und Gaumenspalten. Wurde diese Mangelnahrung mit 2% getrockneter Leber ergänzt, wies die Nachkommenschaft dieser Muttertiere keine Anomalien auf. Nach Prüfung verschiedener Substanzen, deren Fehlen man in der Nahrung vermutete, wurde gefunden, daß Riboflavin dieselben Eigenschaften wie Leber hatte. Durch Zusatz von Leber (oder Riboflavin) können die Fehlbildungen verhindert werden, wenn diese bis zum 13. Trächtigkeitstag gegeben wird. In histologischen Schnitten war in den abnormalen Strukturen eine gestörte Ossifikation zu sehen.

Nelson et al. (1956) fütterten Ratten mit einer Riboflavin - Mangelnahrung, die verschiedene Mengen Galaktoflavin, einen Riboflavin - Antagonisten, enthielt. Die auffallendsten Anomalien waren Skelettdefekte. 86 % der Jungtiere wiesen verkürzte Mandibula, Gaumenspalten und Extremitätenanomalien auf, 41 % Anomalien der Weichgewebe. Wurde der Anteil an Galaktoflavin erhöht, erhöhte sich die Zahl abnormaler Jungtiere, die Art der Anomalien wurde jedoch nicht beeinflusst.

Deuschle et al. (1961) fütterten Ratten vom 1. bis 16. Tag der Trächtigkeit ebenfalls mit einer Riboflavin - Mangelnahrung. Jeweils am 12., 13., oder 14. Tag wurde 2 mg Galaktoflavin intraperitoneal in-

jiziert. 80 von 219 Jungtieren wiesen Anomalien im Kiefer - Gesichtsbereich auf: Zahnanomalien und Retrognathie des Ober - und Unterkiefers, wobei die Maxilla weniger als die Mandibula betroffen war. Daraus ergab sich ein maxillo - mandibuläres Mißverhältnis. Außerdem wurde ein Kreuzbiß beobachtet, der dadurch zustande kam, daß die oberen Schneidezähne nach rechts, die unteren nach links verschoben waren. Gaumenspalten waren bei den überlebenden Tieren nicht zu sehen.

Abb. 6 a und b zeigen im Vergleich mit dem normalen Kopf einer neugeborenen Ratte (6a) Kopfanomalien in Form von Retrognathien, Protrusion der Zunge und Gaumenspalten bei der Nachkommenschaft von Muttertieren, die Riboflavinmangelnahrung erhalten hatten.

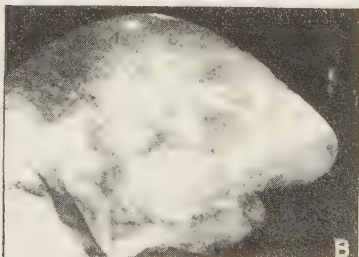
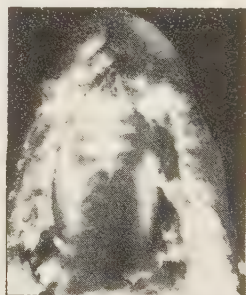
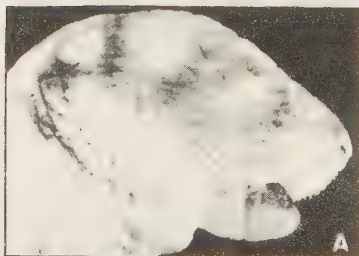


Abb. 6a und b aus :

Folsäure (Pteroyl - Glutamin - Säure) - Mangel

Nelson et al. (1952) fütterten außerdem Ratten mit Folsäure - Mangelnahrung. 90 - 100 % der Jungtiere, deren Mütter die Nahrung vom 10. - 21.Tag der Trächtigkeit bekamen, wiesen ein Zurückbleiben in der Gesichtsentwicklung, Gaumenspalten, Ödeme und Anomalien der inneren Organe auf. In weiteren Versuchen (Nelson et al. 1956 - 1960) wurde festgestellt, daß die Gaumenmißbildungen besonders häufig auftraten, wenn die Mangelnahrung am 9., 10. oder 11. Tag gegeben wurde. Nach Verabreichung am 9.Tag wurden auch einseitige und doppelseitige Gaumenspalten und schräge Gesichtsspalten, verbunden mit Gaumendefekten, beobachtet. Nach dem 10. Tag traten Mittelliniendefekte und Spaltungen der Nase auf. Die seitlichen Gaumenfortsätze waren in einigen Fällen im Wachstum gehemmt. Außerdem konnte im Ganzen eine unproportionierte Größe des Kopfes beobachtet werden. Neben diesen Kopfmißbildungen wurde allgemein ein Zurückbleiben der Entwicklung, verminderte Körpergröße, Augenanomalien und Veränderungen im Nieren - Harnleiter - System festgestellt.

Mißbildungen nach Folsäuremangel wurden auch beim Menschen beobachtet.

Warkany et al. (1959) beschreiben kraniale Dysostose, Gaumenspalte und Zurückbleiben in der allgemeinen Entwicklung bei einem Kind, dessen Mut-

ter einen Abtreibungsversuch mit Aminopterin (Folsäureantagonist) unternommen hatte.

Pantothensäuremangel

Boisselot und Giroud (1948/49) erhielten bei Rattenembryonen nach Pantothensäuremangel in der Nahrung der Muttertiere Exencephalie und Augen-anomalien.

Lefebvre und Boisselot (1951) stellten fest, daß die teratogene Wirkung mit Nikotinsäure verstärkt, mit Calziumpantothenat verhindert wird.

Vitamin - E - Mangel

Cheng et al. (1957) fütterten Ratten mit Vitamin - E - Mangelnahrung. Wurde am 9., 10., 11. oder 12. Tag der Trächtigkeit Tokopherolacetat gegeben, resultierten bei den Jungtieren Lippen-spalten, Gaumenspalten, brachygnathie, Exencephalie, hydrocephalus, außerdem Anomalien innerer Organe und Skelettanomalien.

Nach Nikotinsäuremangel konnte Pinsky (1959) nach Injektion von 0,4 - 0,6 mg Aminonikotinamid bei Mäusen Skelettanomalien, vor allem aber Gaumenspalten erzeugen.

Von verschiedenen Autoren wurde die Wirkung

von allgemeinem Nahrungsmangel über mehrere Tage untersucht.

Kalter (1954) setzte trächtige Mäuse 72 Stunden lang (vom 8. Tag + 8 Stunden bis zum 11. Tag + 8 Stunden) einem Nahrungsmangel aus. Auch hier resultierten Gaumenspalten. Bei der Nachkommenschaft älterer Muttertiere war die Anzahl der Anomalien geringer. Durch Injektion von subteratogenen Dosen von Cortison nahm die Anzahl der Gaumenspalten zu, dieselbe Wirkung hatten auch kleine Mengen Insulin.

Nukleinsäureantagonisten

Merkaptopurin (Purinantagonist) wurde Albino-Ratten intraperitoneal injiziert (Zunin und Borroni 1955). Es resultierten bei der Nachkommenschaft Augenanomalien und Hydrocephalus. Diaminopurin, Chloropurin und Thioguanin erzeugten bei der Nachkommenschaft von Ratten, intraperitoneal verabreicht, kraniale Anomalien mit oder ohne Hydrocephalus, Anomalien innerer Organe und Skelettanomalien (Thiersch 1957).

Azaserin wurde von Murphy und Karnofsky (1956) bei Ratten intraperitoneal injiziert. Die meisten Jungtiere, die überlebten, wiesen Anomalien auf, insbesondere Lippen- und Gaumenspalten und Skelettanomalien, wenn die Muttertiere am 10., 11., 12. oder 13. Tag der Trächtigkeit 2,5 mg / kg KG des Nukleinsäureantagonisten erhielten.

Thiersch (1957) beobachtete die teratogene Wirkung des Azaserins, wenn er 2,5 mg / kg intraperitoneal am 10. und 11. Tag verabreichte. Die beobachteten Anomalien waren: Mißbildeter Kopf, Lippenspalte, Skelettanomalien und Ödeme. In Tabelle V wird eine Übersicht über Mißbildungen im Schädel- und Gesichtsbereich gegeben, die experimentell durch Vitaminmangel ausgelöst wurden.

IV. Schädigungen durch Vitamin - A - Überdosierung

Cohlan (1953) schrieb erstmals ausführlich über die teratogene Wirkung einer Überdosierung von Vitamin A. Er fütterte gravide Ratten vom 2. - 16.Tag der Trächtigkeit mit 35000 I.E. Vitamin A pro Tag. 52 % der Jungtiere wiesen Anomalien auf. Alle diese Tiere hatten Schädel- und Gehirnmißbildungen, besonders Exencephalie. Gaumenspalten konnten bei 19 von 50 untersuchten Tieren festgestellt werden, ausserdem wurden Lippenspalten, Brachygnathie, verkürzte Maxilla, Augenanomalien und Hydrocephalus beobachtet.

Giroud und Martinet (1959) konnten in gleichen Experimenten diese Beobachtung allerdings nicht bestätigen. Sie fanden keinen Hydrocephalus und keine Mikrognathie. Diese Autoren verabreichten Ratten unspezifischen Ursprungs 60.000 I.E. Vitamin A/Tag oral an drei aufeinanderfolgenden Tagen in 5 oder

Tabelle V: Mißbildungen im Schädel- und Kieferbereich, hervorgerufen durch Vitaminmangel

Jahr	Autor	Mangelnahrung	Mißbildungen	Versuchstiere
1935	Hale	Vitamin A	Lippen-, Gaumenspalten, Augen-, Ohren-, Nierenanomalien	Schweine
1946	Warkany, Schraffenberger	Vitamin A	Allgemeine Unterentwicklung, Augenanomalien	Ratten
1940	Warkany, Nelson	Vitamin B ₂ (Riboflavin)	Skelettanomalien, Verkürzung der Mandibula, Gaumenspalten	Ratten
1956	Nelson et al.	Vitamin B ₂ (Riboflavin)	Skelettanomalien, Verkürzung der Mandibula, Gaumenspalten	Ratten
1961	Deuschle et al.	Vitamin B ₂ (Riboflavin)	Anomalien im Kiefer-, Gesichtsbereich; Zahnanomalien, Retrognathie des Ober- und Unterkieferfortsatzes	Ratten
1959	Giroud, Lefebvre	Folsäure	Lippenspalten, Fehlen der Nasenknochen (einseitig oder beidseitig), Augenanomalien	Ratten
1951/52	Nelson et al.	Folsäure	Gaumenspalten, Zurückbleiben in der Gesichtsentwicklung, Ödeme, Anomalien innerer Organe, Syndaktylien	Ratten
1955/56	Nelson et al.	Folsäure	Lippen-, Gaumenspalten, Gehirnanomalien, Extremitätenanomalien, Anomalien innerer Organe	Ratten
1948/49	Boisselot, Giroud	Pantothensäure	Exencephalie, Augenanomalien	Ratten
1957	Cheng et al.	Vitamin E	Lippen-, Gaumenspalten, Brachygnathie, Exencephalie, Hydrocephalus, Anomalien innerer Organe, Skelettanomalien	Ratten
	Pinsky	Nikotinsäure Nukleinsäure-antagonisten:	Skelettanomalien, Gaumenspalten	Mäuse
1955	Zunin, Borrone	Merkeaptopurin	Augenanomalien, Hydrocephalus	Ratten
1957	Thiersch	Diaminopurin, Chloropurin, Thioguanin	Craniale Anomalien mit oder ohne Hydrocephalus, Skelettanomalien, Anomalien innerer Organe	Ratten
1956	Murphy, Karnofsky	Azaserin	Lippen-, Gaumenspalten, Skelettanomalien	Ratten

6 verschiedenen Perioden der Trächtigkeit. 92 % Gaumenspalten und verschiedene Skelettanomalien traten auf, wenn mit der Vitamingabe am 11.Tag der Trächtigkeit begonnen wurde. 100 % Gaumenspalten ergaben sich, wenn mit der Vitamin - A - Gabe am 14. Tag der Trächtigkeit begonnen wurde. Wurde mit der Fütterung am 10. Tag der Trächtigkeit begonnen und drei Tage fortgesetzt, wurden mediane Unterkieferspaltanomalien, Zahnanomalien und Ohrmißbildungen beobachtet.

Während Giroud et al. (1955 - 1958) und Kalter et al. (1961) durch orale Verabreichung von Vitamin A Gaumenspalten hervorrufen konnten, konnten Woolam et al. (1957) durch subkutane Injektion des Agens keine Gaumenspalten erzeugen. Durch intramuskuläre Injektion konnte Takekoshi (1961) Gaumenspalten verursachen.

Deuschle, Geiger und Warkany (1959) verabreichten graviden Ratten Vitamin A in Dosen von 75.000 - 150.000 I.E. oral am 9., 10., oder 11.Tage. Die resultierenden Anomalien waren "offene Augen", Exophthalmus, maxillo - mandibuläre Ankylose und heterotopische Knorpel in der Maxilla. Außerdem konnte ein Fehlen von Molaren beobachtet werden.

Abb. 7a - d und Abb. 8 zeigen neben dem Kontrolltier Unterentwicklung der Mandibula, verschiedene Grade von Mikrostomie, "dermal tabs", Verkür-

zung des Ober- und Unterkiefers, Zungenvorfall und
Augenanomalien.

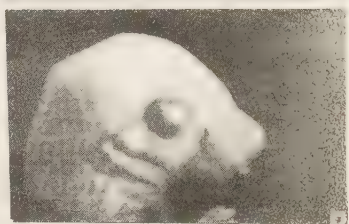
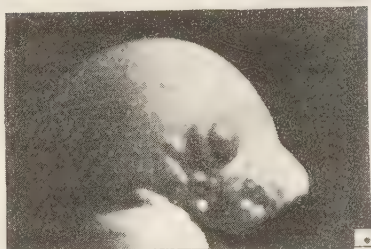
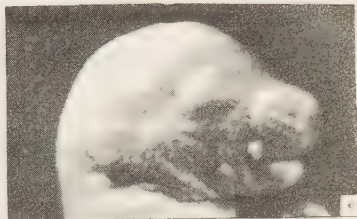
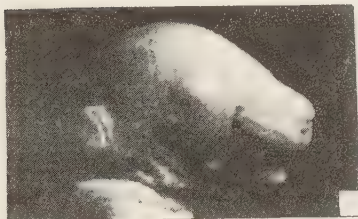


Abb. 7a - d aus : Kalter, H.: Ann. N.Y. Acad. Sci.
85, 42 (1960)

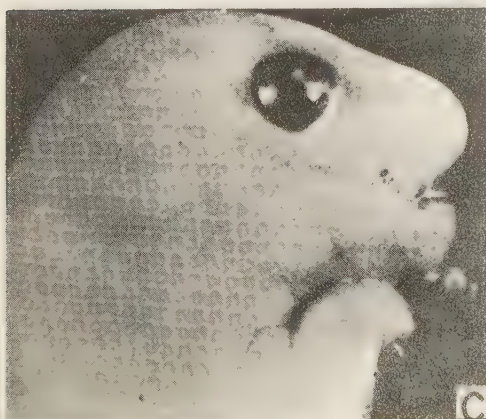


Abb. 8 aus : Deuschle, Geiger, Warkany :
J. dent. Res. 38, 141 (1959)

Auch in Japan wurden umfangreiche Versuche mit Überdosierung von Vitamin A durchgeführt.

Takekoshi (1961) fand, daß die teratogene Wirkung des Vitamin A durch Trypanblau und Urethan noch verstärkt werden kann.

Millen und Woolam (1958) beschreiben den Zusammenhang zwischen der Schilddrüse und der teratogenen Wirkung des Vitamin A. Wurde z.B. 8 mg M.T.V. (Methylthiouracil) mit einer Gabe von 10.000 I.U. Vitamin A kombiniert, stieg der Prozentsatz der Mißbildungen von 71,2 % auf 100 %.

1. Verstärkt wird die teratogene Wirkung des Vitamin A durch:

Cortison (Millen und Woolam 1957) und Chondroitinsulfat (Ishii 1962).

2. Vermindert wird die teratogene Wirkung des Vitamin A durch:

Insulin (Millen und Woolam 1958), Vitamin - B - Komplex (Millen und Woolam 1958 und Tyroxin (Millen und Woolam 1960).

Murakami (1965) beschreibt besonders die kranio-facialen Mißbildungen, die nach intraperitonealer Injektion (15.000 I.U. Vitamin A) bei graviden Mäusen gefunden wurden. Bei Injektion am 8. und 9.Tag der Trächtigkeit ergaben sich als Anomalien Mikro-

cephalie, Reduktion der Kieferfortsätze, des Mundes und der Ohren in verschiedener Ausprägung. Murakami meint, "daß diese Defekte gewisse Ähnlichkeit mit Otocephalien haben, aber es gibt keinen überzeugenden Beweis, sie als Otocephalie zu klassifizieren."

Deuschle et al. (1959) sprechen von "oculodentofacial pattern".

Auch Zahnanomalien wurden bei Überdosierung von Vitamin A von Giroud und Martinet (1956) bei Ratten gefunden, und zwar: Aplasien von Molaren und Zahnverschmelzungen im Ober- und Unterkiefer.

Kundsen (1965/66) beschreibt ausführlich Schneidezahnverschmelzungen bei Mäusen nach subkutaner Injektion und oraler Verabreichung von Vitamin A. (4.000 - 15.000 I.E.) vom 7. - 9. Tag der Trächtigkeit, wodurch bei allen Embryonen Exencephalie hervorgerufen wurde. Im Oberkiefer waren bei 51,5% der Embryonen Verschmelzungen der Schneidezahnanlagen in drei Abstufungen zu beobachten.

Bei der "fusio totalis" kreuzen Pulpa, Dentin und alle Schichten des Schmelzorgans die Mittellinie, die in 79,2 % der Fälle zu erkennen war. Bei der "fusio partialis" besteht zentral eine Verbindung über die Mittellinie, zwischen Pulpa, Dentin

und allen Schichten des Schmelzorgans. Incisal und apikal besteht keine Verbindung. Eine fusio partialis trat bei 7,7 % der untersuchten Fälle auf. Bei der fusio subtotalis besteht nur apikal keine Verbindung. (13,1 % der Fälle). Im Unterkiefer wurden dieselben Stufen von Schneidezahnfusionen gefunden, jedoch wurden im Gegensatz zum Oberkiefer keine Fusion der oralen Teile der Schmelzpulpen allein beobachtet. Im Unterkiefer zeigen 24 von 272 Mäuseembryonen eine reduzierte Anzahl von Molarenanlagen.

In Tabelle VI sind einige Beispiele von Anomalien des Schädel- und Gesichtsbereichs angegeben, die experimentell durch Überdosierung von Vitamin A hervorgerufen wurden.

V. Schädigungen durch kongenitale Infektionen (Viren und Toxoplasmen).

Obgleich schon lange Vermutungen darüber bestanden, daß eine Infektionskrankheit der Mutter während der Schwangerschaft schädlichen Einfluß auf die Entwicklung des Keimlings ausüben könnte, hat erstmals der australische Augenarzt Gregg (1941) nach einer Rötelnepidemie den schädlichen Einfluß des Rubeolen-erregers auf die menschliche Frucht nachweisen können. Seit dieser bahnbrechenden Entdeckung gibt es eine Fülle von Arbeiten, die sich mit dem Einfluß der

Tabelle VI: Mißbildungen im Schädel-
durch

und Kieferbereich, hervorgerufen
Vitamin - A - Überdosierung

Jahr	Autor	Vit. A-Dosis	Trächt.Tag	Mißbildungen	Versuchstiere
1953	Cohlan	35.000 I.E.	2. - 16.	Schädel-, Gehirn-anomalien, Spalten, Brachygnathie, verkürzte Maxilla, Augen- anomalien	Ratten
1954 -1956	Giroud, Martinet	60.000 I.E.	Beginn 11. Tag	Gaumenspalten (92%)	Ratten
		60.000 I.E.	Beginn 14. Tag	Gaumenspalten (100%)	Ratten
		60.000 I.E.	Beginn 10. Tag +3 Tage	Mediane Unterkieferspalten, Zahn-anomalien, Ohrmißbil- dungen	Ratten
1959	Deuschle, Geiger, Warkany	75.000 I.E. -150.000 I.E.	9., 10. oder 11.	Maxillo-mandibuläre Anky- lose, Fehlen von Molaren, Augen-anomalien	Ratten
1965	Murakami	15.000 I.E.	8. u. 9.	Mikrocephalie, Reduktion der Kieferfortsätze, des Mundes und der Ohren	Mäuse
1966	Kundsen	4.000 I.E. -15.000 I.E.	7.-9.	Zahn-anomalien	Mäuse

Viren auf die Entwicklung des Menschlichen Keimlings beschäftigen.

Die Infektion des Keimlings mit dem Rubeolenerreger kann generell das Absterben der Frucht, eine Heilung mit Defekt und eine Heilung ohne Defekt zur Folge haben. (Töndury 1962). Die durch den Rubeolenerreger hervorgerufenen kongenitalen Defekt werden als Embryopathia rubeolosa oder als Gregg - Syndrom bezeichnet. Dieses besteht aus einer typischen Kombination von Mißbildungen der Augen (Cataracta congenita, Mikrophthalmie), der Ohren (partielle oder totale Innenohrtaubheit, Mißbildungen des äußeren oder des Mittelohres), des Herzens (Defekt der Scheidewände, Nierenmißbildungen, Fußmißbildungen, gelegentlich auch Schädigung des Zentralnervensystems sowie der Zähne). Diese Mißbildungen kommen durch Störungen der embryonalen Organogenese der Augen, Ohren und des Herzens zustande. Die Anomalien sind als Resultat einer direkten, destruktiven Einwirkung der Viren auf die embryonalen Gewebe und Organe zu betrachten. Dabei hängt die Schwere der Anomalie ab von der Virulenz des Virus, der Reaktionsweise des Keimlings und schließlich auch vom Entwicklungsstadium, in dem sich dieser gerade befindet und von dem entsprechenden Differenzierungsgrad. "Die weitaus größte Gefahr droht dem Keimling in der Phase der Embryo - und Organogenese, die sich vom 18. Tag bis zum Ende des ersten Trimesters erstreckt, deren empfindlichster

Abschnitt aber der Zeitintervall von der 4. bis 8. Woche ist." (Baertschi 1966).

Zahnbefunde bei Rubeolen.

Bei kritischer Sichtung der zahlreichen Arbeiten, die sich mit der Rubeoleninfektion und ihren Folgeerscheinungen beschäftigen, konnten nur vereinzelt Mitteilungen über Anomalien der Zähne gefunden werden (Evans, Töndury, Stocker). Als Erster beschrieb Evans (1947) dessen Originalliteratur uns leider nicht erreichbar war, daß bei rubeolengeschädigten Kindern ein verspäteter Durchbruch der Milchzähne, Schmelzhypoplasien und Formanomalien der Milch- und bleibenden Zähne (bei 13 von insgesamt 67 Kindern) beobachtet wurden.

In den zahlreichen Arbeiten von Töndury über dieses Problem konnten wir eigentlich nur einen Fall mit Zahnanomalie finden. Den Zahnbefund bei diesem Kind beschreibt Töndury auf Grund histologischer Untersuchungen. Die Milchzahnanlagen waren vollständig ausgebildet. Größe, Form und Lage der Zähne waren annähernd normal, nur die mittleren oberen Schneidezähne wiesen eine Hutchinson - Form auf, die Eckzähne eine flaschenförmige Erweiterung des foramen coecum. Die bedeutendste Veränderung sah er bei der Schmelzbildung. Dabei war das innere Schmelzepithel am stärksten betroffen.

In Abb. 9 ist die mangelhafte Schmelzbildung an

der Schneidekante eines unteren Frontzahnes zu sehen.

Abb. 10a zeigt ein in Degeneration befindliches inneres Schmelzepithel im Vergleich zu einer normalen Zahnanlage. In Abb. 11 ist ebenfalls das von Lücken durchsetzte degenerierte innere Schmelzepithel zu sehen.



Abb. 9

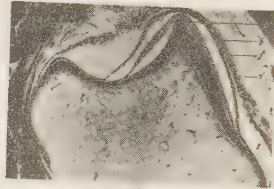


Abb. 10 a und b

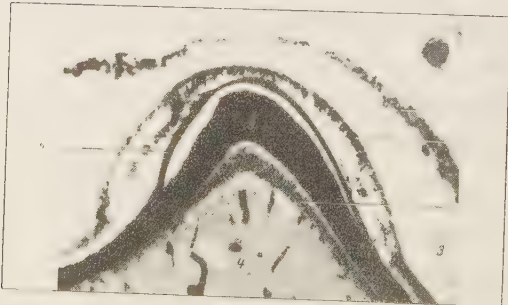


Abb. 9 - 11 aus :

Töndury, G.: "Embryopathien", in :

Pathologie und Klinik
in Einzeldarstellungen

Verlag von Springer, 1962

Eine große Anzahl von Ameloblasten ist zugrunde gegangen, so daß der sonst komplexe Zellverband fehlt, die noch vorhandenen Zellen sind degenerativ verändert, Zellgrenzen fehlen und in weiteren Stadien ist eine Chromato- und Karyolyse zu beobachten. Diese Prozesse waren aber nur dort anzutreffen, wo die Schmelzbildung schon begonnen hat. Als weitere Anomalie im Bereich des inneren Schmelzepithels wurde die Ausbildung von Tropfen zwischen Schmelz und Ameloblasten gefunden, so daß Konglomerate entstanden. Diese Prozesse waren besonders im Bereich der Kauflächen zu sehen. Die Veränderungen am Schmelzorgan haben eine erhöhte Kariesanfälligkeit zur Folge, die sich schon frühzeitig manifestiert. Die degenerativen Veränderungen am Zahnsystem kamen gleichzeitig mit den charakteristischen Anomalien an Linse, Innenohr und Herz vor.

Experimentelle Untersuchungen bei Rubeolen.

Eine Übertragung der Rubeolen ist erfolgreich auf Kinder und Affen durch "Inokulation von gefilterter Nasenspülflüssigkeit von Röteln - Patienten und Blut von Patienten, das 24 Stunden nach Ausbruch des Exanthems gewonnen wurde", durchgeführt worden (Hiro und Tasaka 1938).

Töndury führte Untersuchungen an Hühnchen - Keimlingen durch und beschreibt einen Modellversuch an einem Hühnchen - Keimling, bei dem die

Chorio - Allantoismembran von 10 - 11 Tage alten Feten mit dem Vaccine - Virus inokuliert wurde, um den Infektionsweg darzustellen. Dabei zeigte sich, daß insbesondere die Gefäßendothelien eine große Empfindlichkeit aufwiesen. Die Folge sind zähe Nekrosen, die charakteristische Befunde an Herz, Nieren, besonders Zahnanlagen, Augen und Ohren ergeben.

Außer den Rubeolen können folgende Viren teratogen wirken:

- 1) Parotitis epidemica: Die Schädigungen sind ähnlich wie die durch Rubeolen hervorgerufenen Veränderungen in den epithelialen Schmelzanlagen, Linsen, Innenohr, Endothelien.

Töndury (1962) konnte diese Befunde an 2 von 3 Fällen beobachten. Experimente an Hühnchenkeimen wurden durchgeführt von Williamson, Blattner, Simonson zit.in Töndury, die bei diesen Tieren zwar Veränderungen an Augen und Ohren, aber nicht am Schnabel fanden.

- 2) Influenza-A - Virus: Die teratogene Wirkung dieses Virus beim Menschen ist bis heute nicht gesichert. Experimente an Hühnchenkeimen (Hamburger, Habel 1947) ergaben: Bei Einwirkung direkt auf die 48-stündige Keimscheibe Mikrocephalie, Verkrümmung der Körperachse, Störung des Amnionwachstums.

- 3) Hepatitisvirus: Keine äußeren Anomalien

4) Vaccine - Virus: Keine Mißbildungen

5) Poliomyelitis: Keine Mißbildung

Toxoplasmose

Die Toxoplasmose ist als Protozoenerkrankung nur schwer einzuordnen. Eine Besprechung dieser Befunde erscheint im Anschluß an die Virusinfektionen am ehesten sinnvoll. Über den Zeitpunkt der Infektion mit Toxoplasmen werden in der Literatur verschiedene Meinungen vertreten, so spricht Wiedemann von einer Fetopathie, da die Infektion oft in die fetale Entwicklungszeit, d.h. in die zweite Schwangerschaftshälfte fällt. Findet die Infektion früher statt, können primäre Mißbildungen entstehen, so daß man von einer Embryopathia toxoplasmotica sprechen kann (Ba-matter 1949 - 1952).

Gabka meint jedoch, daß im klinischen Bilde keine scharfe Grenze gezogen werden kann. Auch Grebe (1953) vertritt diese Ansicht. Er schlägt daher den Begriff der Polyphasie für die Wirkung in den drei Entwicklungsphasen vor. Für den Infektionsmodus wird eine Übertragung auf diaplazentarem Wege angenommen.

Wildführ (1954) stellte dazu experimentelle Untersuchungen an und kommt zu dem Schluß, " daß die diaplazentare Übertragung der Toxoplasmeninfektion von der Eltern - auf die Tochtergeneration bei vor

der Gravidität infizierten Muttertier im gewissen Prozentsatz erfolgen kann, daß sogar eine Übertragung des Infekts auf die zweite Generation wahrscheinlich ist."

Bei den Mißbildungen, die mit einer Toxoplasmoseinfektion in Zusammenhang gebracht wurden, wurden auch vereinzelt Spaltbildungen des Gesichts beschrieben.

Gabka (1957) berichtet von den Untersuchungen an der Rosenthalschen Klinik, die an einem sehr großen Krankengut an Lippen - Kiefer - Gaumenspaltenträgern durchgeführt wurden. Es wurde dabei eine signifikante Häufung von positiven Titerwerten des Serofarbstestes nach Sabin - Feldman bei Gesichtsspalträgern und auch deren Müttern festgestellt.

Zur völligen Klärung der Frage, ob durch Toxoplasmeninfektion wirklich eine Häufung von Lippen - Kiefer - Gaumenspalten auftritt, unternahm Gabka Tierexperimente an Mäusen und Ratten mit folgendem Ergebnis:

1. Bei Mäusen ist eine inaktive Toxoplasmoseinfektion schwierig. Es wurde bei 70 Mäusen verschiedenartig verdünntes Toxoplasmenexsudat vor der Kopulation injiziert. Bei den 220 Jungtieren konnten 2 Tiere mit Spaltbildungen beobachtet werden.
2. Bei den Ratten wurden in einem ersten Versuch 17 Muttertiere vor der Gravidität mit Toxoplasmen infiziert. Von den 138 Jungtieren wiesen 8 Tiere

Mißbildungen auf (3 isolierte Gaumenspalten,
1 isolierte Lippenspalte).

In einem zweiten Versuch wurden die Tiere am
12. Tag nach der Konzeption infiziert. 38 von 52
Jungtieren wurden totgeboren, 9 Tiere wiesen
Zwergwuchs auf, 1 Schädelmißbildung konnte beob-
achtet werden.

Die statistische Auswertung ergab ein Signifikanz-
vorliegen von Mißbildungen und Totgeburten. Fetale
Spaltbildungen wurden bei der letzten Versuchsreihe
nicht gefunden.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird aus der Literatur der letzten 20 Jahre der Stand unserer Kenntnisse über die experimentelle Erzeugung von Schädel- und Kiefermißbildungen dargestellt.

Dabei wurden die wesentlichen Arbeiten, die sich mit dem Zeitpunkt der Schädigung beschäftigen, in einem eigenen Kapitel zusammengefaßt.

Daraus ergab sich, daß die Art der Fehlbildung vom Zeitpunkt der Schädigung, d.h. vom Keimlingsalter, abhängt. Eine Häufung von Anomalien im Kopf- und Gesichtsbereich wurde beobachtet, wenn die Störung in die Phase der Primitiventwicklung fällt, d.h. zu dem Zeitpunkt, zu dem etwa die Organogenese beginnt.

Als Anomalien konnten Hypoplasien der Kiefer, Verschmelzungen der Kiefer, Spaltbildungen, mandibulofaciale und maxillo - faciale Dysplasien und Mikrocephalien beobachtet werden. Diese Kopfmißbildungen waren sehr häufig mit Augen- und Hirnmißbildungen verbunden.

Aus der großen Zahl der schädigenden Faktoren wurden die Ergebnisse der Arbeiten mit physikalischen Faktoren, darunter besonders Röntgen- und Radiumstrahlen, sowie Sauerstoffmangel, die chemischen Faktoren, die Mangelernährung und Überdosierung von Vitaminen und die kongenitalen Infektionen, beson-

ders im Hinblick auf die mögliche Verursachung von Schädel- und Gesichtsmißbildungen, gesichtet.

Dabei ergab~~e~~ sich, daß die meisten dieser Faktoren zu Schädelmißbildungen führen können.

Ob es jedoch im Einzelfall zur Mißbildung kommt, hängt nicht nur vom schädigenden Agens und dem Zeitpunkt der Schädigung ab, sondern vor allem auch vom Genotypus des Versuchstieres.

Von besonderer Bedeutung, evtl. im Hinblick auf eine Mißbildungsprophylaxe, scheint uns die Tatsache zu sein, daß die schädigende Wirkung bestimmter Faktoren (z.B. Überdosierung von Vitamin A) durch andere verstärkt oder abgeschwächt werden kann.

Anomalien der Zahnform und der Zahnwurzel konnten interessanterweise bei Röntgenbestrahlung und Vitamin - A - Überdosierung beobachtet werden.

Überschaut man die Ergebnisse der experimentellen Teratologie, so zeigen diese deutlich den Einfluß exogener Faktoren auf die Schädel- und Gesichtsentwicklung.

Eine Klärung der Frage, in wie weit diese Erkenntnisse auf alle Menschen übertragbar sind, ist außerordentlich schwierig und wird zum Teil von weiteren Forschungsergebnissen abhängig sein.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Ancel, P.: Malformations déterminées par de substances chimiques localisées à la tête d'embryons de poule.
J. Embryol. exp. Morph., 3, 335 (1955)
2. Arbab - Zahdeh, A.: Tierversuche mit Thalidomid, Med. Klin., 60, (1960)
3. Aristoteles (384 - 322 v. Chr.),
zitiert in Tünste, w. (1965)
4. Badtke, G., Degenhardt, K.H., Lund, O.E.: Tierexperimenteller Beitrag zur Ätiologie und Phänogenese kraniofacialer Dysplasien.
Z. Anat. Entwickl. Gesch., 121, 71 (1959)
5. Baertschi, U.: Unsere heutigen Kenntnisse über das Rubeolenvirus und die Embryopathia rubeolica. Karger Gazette, Basel, 14, 5 (1966)
6. Bamatter, F.: Repercussions sur l'enfant des maladies infectieuses de la mère pendant la grossesse. Verlag von S. Karger, Bale, New York (1949)
7. Bamatter, F.: Neuere Gesichtspunkte in der Toxoplasmoseforschung.
Wien. klin. Wschr., 64, 185 (1952)
8. Baume, L.J. et al.: (1953), zitiert in Stahl, A. (1964)
9. Baume, L.J.: Provocation expérimentale de distocclusion et brachycephalie chez le rat par voie endocrinienne.
Schweiz. Mschr. Zahnheilk., 4, 369 (1956)
10. Bickenbach, W.: Exogene Ursachen angeborener Mißbildungen. Arch. Gynäk., 186, 370 (1955)

11. Boisselot, Giroud: (1948/49), zitiert in
Kalter, H. (1959)
12. Bourquin, J.B.: Les malformations de Nouveau -
né causées par des viroses de la grossesse et
plus particulièrement par la rubeole.
Embryopathie rubeoleuse. These Nr. 1.885, Geneve
13. Brinsmade, A., Rübsaamen, H.: Mißbildungen an
Kaninchenembryo durch unspez. Fieber beim
Muttertier. Naturwissenschaften, 43, 259 (1956)
14. Brinsmade, A., Büchner, F., Rübsaamen, H.:
Mißbildungen am Kaninchenembryo durch Insulin-
injektion beim Muttertier.
Naturwissenschaften, 43, 259 (1956)
15. Brinsmade, A., Rübsaamen, H.: Zur teratogenet.
Wirkung von unspez. Fieber auf den sich ent-
wickelnden Kaninchenembryo.
Beitr. path. Anat., 117, 154 (1957)
16. Brinsmade, A.: Entwicklungsstörungen am
Kaninchenembryo nach Glukosemangel beim trächti-
gen Muttertier.
Beitr. path. Anat., 117, 140 (1957)
17. Büchner, F.: Experimentelle Entwicklungsstörungen
durch allgemeinen Sauerstoffmangel.
Klin. Wschr., 26, 38 (1948)
18. Büchner, F.: Von den Ursachen der Mißbildungen
und Mißbildungskrankheiten.
Münch. med. Wschr., 97, 1673 (1955)
19. Büchner, F.: Die angeborenen Mißbildungen des
Menschen in der Sicht der modernen Pathologie.
Dtsch. med. Wschr., 81, 1341 (1956)
20. Büchner, F.: Die Bedeutung peristatischer Fak-
toren für die Entstehung der Mißbildungen und
Mißbildungskrankheiten.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 64, 13 (1958)

Büchner, F. et al.: (1946), zitiert in Rübsaamen, H.
(1955)

21. Büchner, F., Rübsaamen, H., Rothweiler: (1951)
zitiert in Büchner, F. (1958)
22. Büchner, F.: Von der Entstehung menschlicher
Mißbildungen und Mißbildungskrankheiten.
Wien. klin. Wschr., 71, 145 (1959)
23. Cheng, D.W., Chang, L.F.: Gross observations
on developing abnormal embryos induced by maternal
vitamin E deficiency.
Anat. Rec., 129, 167 (1957)
24. Chomette, G.: Entwicklungsstörungen nach
Insulinschock beim trächtigen Kaninchen.
Beitr. path. Anat., 115, 439 (1955)
25. Cohlan, S.Q.: Excessive intake of Vitamin A as
a cause of congenital anomalies in the rat.
Science, 117, 535 (1953)
26. Degenhardt, K.H.: Mißbildungskorrelationen
durch Sauerstoffmangel im Tierexperiment.
Naturwissenschaften, 22, 525 (1956)
27. Degenhardt, K.H.: Phasenspezifität O₂-Mangel
induzierter Wirbelsäulenmißbildungen bei
Kaninchen.
Acta genet., 6, 246 (1956)
28. Degenhardt, K.H., Grüter, H.J.: Durch Röntgen-
strahlen induzierte Entwicklungsstörungen bei
Kaninchenembryonen.
Zeitschrift für Naturforschung, 14b, 753 (1959)
29. Degenhardt, K.H.: Craniofacial dysplasia induced
by oxygen - deficiency in rabbits.
Biol. Neonat., 2, 93 (1960)
30. Degenhardt, K.H.: (1962),
zitiert in Ritter, W. (1963)
31. Degenhardt, K.H.: Ätiologische Untersuchungen
bei Mißbildungen.
In: Methodik der Information in der Medizin
2, 41 (1963)

32. Deuschle, F. M., Warkany, J.: Congenital dentofacial malformations in rats induced by maternal nutritional deficiency.
J. dent. Res., 35, 674 (1956)
- 33) Deuschle, F.M., Geiger, J.F., Warkany, J.: Analysis of an anomalous pattern in newborn rats produced by maternal hypervitaminosis A.
J. dent. Res., 38, 149 (1959)
34. Deuschle, F.M., Takacs, E., Warkany, J.: Postnatal dentofacial changes induced in rats by prenatal Riboflavin deficiency.
J. dent. Res., 40, 366 (1961)
35. Deuschle, F.M., Kalter, H.: Observations on the mandible in association with defects of the lip and palate. J. dent. Res., 41, 1085 (1962)
36. Evans, H.M., Nelson, M.M., Asling, C.W.: Multiple congenital anomalies resulting from acute folic acid deficiency during gestation.
Science, 114, 479 (1951)
37. Filippi, B., Mela, V.: Malformations congenitales et antibiotiques.
Arch. franc. Pédiat., 15, 565 (1958)
38. Fogh - Anderson, P.: Thalidomid und LKG-Spalte.
Dtsch. Stomat., 15, 343 (1965)
39. Fraser, F.C., Fainstat, I.D.: Production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone.
Pediatrics, 8, 527 (1951)
et al.
40. Fraser, F.C.^I: The experimental production of cleft palate with cortisone and other hormones.
J. cell. comp. Physiol., 43, Suppl. 1, 237 (1954)
41. Fraser, F.C.: Thoughts on the etiology of clefts of the palate and lip.
Acta genet., 5, 358 (1955)

Evans, M.W.: (1947), zitiert in Töndury, G. (1962)

42. Fraser, F.C.; Walker, B.E., Trasler, D.G.:
Experimental production of congenital cleft
palate : genetic and environmental factors.
Pediatrics, 19, 782 (1957)
43. Fraser, F.C.: Die Anwendung von Teratogenen
zur Analyse entwicklungsmechanischer Anomalien.
Schweiz. med. Wschr., 45, 1298 (1960)
44. Fraser, F.C.: Experimental production of cleft
palate. In : "Congenital anomalies of the face
and associated structures" von S. Pruzansky,
Verlag von Ch. C. Thomas, S. 188 (1961)
45. Gabka, J.: Beitrag zur Ätiologie der LKG- Spalten
unter besonderer Berücksichtigung der Toxo-
plasmose. Dtsch. zahnärztl. Z., 9, 1043 (1954)
46. Gabka, J.: Allgemeine Mißbildungsätiologie
unter besonderer Berücksichtigung der LKG-
Spalten. Dtsch. Zahn- Mund- u. Kieferheilk.,
20, 381 (1954)
47. Gabka, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen
zur Erzeugung von Phänotypen durch Toxoplas-
moseinfektion.
Z.menschl. Vererb.- u. Konstit.lehre, 34, 38 (1957)
48. Gabka, J.; Chyssiopulos, Sp.: Tierexperimen-
telles Untersuchungen über die keimschädigende
Wirkung des Cortisols.
Dtsch. zahnärztl. Z., 15, 1 (1960)
49. Gallera, J.: (1951) , zitiert in Büchner, F. (1958)
50. Gillmann et al.: A preliminary report on hydro-
cephalus, spina bifida and other congenital ano-
malies in the rat produced by trypan blue.
S. Afr. J. med. Sci., 13, 2, 47 (1948)
51. Giroud, A.; Lefebvre, J., Dupuis, R.: Reper-
cussions sur l'embryon de la carence en acide
folique. Int. Z. Vitaminforsch., 24, 420 (1952)

52. Giroud, A. et al.: (1955-58), zitiert in
Murakami (1965)
53. Giroud, A., Martinet, M.: Malformations de la
face et hypervitaminose A.
Rev. stomat., 57, 454 (1956)
54. Giroud, A. et al.: (1956), zitiert in
Kalter, H. (1959)
55. Giroud, A., Martinet, M.: (1959), zitiert in
Vichi, F. (1966)
56. Giroud, A., Luchmann-Duplessis, H.: Malforma-
tions congenitales, role des facteurs exo-
gènes. Pathologie et Biologie, 10, 119 (1962)
57. Giroud, A.: Vitamin A et teratogenesis.
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss., 20, 440 (1964)
58. Grebe, H.: (1953), zitiert in Gabka, J. (1957)
59. Grebe, H.: Über Virusembryopathien.
Verh. dtsh. Ges. Path., 38, 136 (1955)
60. Gregg, M. McA.: (1941), zitiert in Töndury, G.
(1956)
61. Günther, F. E.: Übersicht über die rötelnge-
schädigten Kinder im deutschen Schrifttum.
Mtschr. Kinderheilk., 101, 385 (1953)
62. Hale, F.: (1933-35), zitiert in Kalter, H. (1959)
63. Hamburger, Habel: (1947), zitiert in
Töndury, G. (1956)
64. Harvey: (1651), zitiert in Degenhardt, K.H. (1964)
65. Hertwig, O.: (1849 -1922),
zitiert in Tunte, W., (1965)

66. Hicks, S.P.: Developmental malformations produced by radiation.
Amer. J. Roentgenol., 69, 272 (1953)
67. Hicks, S.P.: (1954), zitiert in Töndury, G. (1956)
68. Hiro, Y., Tasaka, S.: (1938), zitiert in Töndury, G. (1962)
69. Hottinger, A.: Risiken therapeutischer Maßnahmen für die Frucht.
Schweiz. med. Wschr., 93, 201 (1963)
70. Ingalls, T.H., Curley, F.J., Prindle, R.A.: Experimental production of congenital anomalies: timing and degree of anoxia as factors causing fetal deaths and congenital anomalies in the mouse. New Engl. J. Med., 247, 758 (1952)
71. Ishii et al.: (1962), zitiert in Takekoshi (1964/65)
72. Jacobs, R.M.: Preliminary survey of the effects of cortisone upon palate formation, litter size and fetal weight.
J. dent Res., 43, 715 (1964)
73. Job, Th. T. et al.: Biological effects of Roentgen rays. Amer. J. Anat., 56, 97 (1935)
74. Jost, A.: Hormonal disorders and teratogenesis. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss., 20, 460 (1964)
75. Kalter, H.: (1954), zitiert in Kalter, H. (1959)
76. Kalter, H.; Warkany, J.: Experimental production of congenital malformations in mammals by metabolic procedure.
Physiol. Rev., 39, 69 (1959)
77. Kalter, H.: The teratogenetic effects of hypervitaminosis A upon the face and mouth of inbred mice. Ann. N.Y. Acad. Sci., 85, 42 (1960)

St. Hilaire, G.J.: (1836), zitiert in Rübsaamen, H. (1955)

78. Kalter et al.: (1961), zitiert in Murakami
(1965)
80. Kinast, H.: Zur Genese von Dysgnathien
durch pränatale Noxen.
Fortschr. Kfo., 19, 193 (1958)
81. Anörr, K.: Der heutige Stand der Mißbildungs-
forschung.
82. Krone, H.A.: Klinische Untersuchungen zur
Ätiologie menschlicher Mißbildungen.
Dtsch. med. Wschr., 88, 567 (1963)
83. Krone, H.A.: Die Bedeutung der Eibettstörungen
für die Entstehung menschlicher Mißbildungen.
Verlag von G. Fischer, 1961
84. Kundsen, P.A.: Congenital malformations of
lower incisors and molars in exencephalic
mouse embryo, induced by hypervitaminosis A.
Acta odont. scand. 24, 55 (1966)
85. Landauer, W.: Rumplessness of chicken embryos
produced by the injection of insulin and other
chemicals. J. exp. Zool., 98, 65 (1945)
86. Landauer, W.: The effect of nicotinamide and
- ketoglutaric acid on the teratogenic action
of insulin. J. exp. Zool., 109, 283 (1948)
87. Landauer, W.: Malformations of chicken embryos
produced by boric acid and the probable role
of riboflavin in their origin.
J. exp. Zool., 120, 469 (1952)
88. Landauer, W.: On teratogenetic effects of pilo-
carpine in chick development.
J. exp. Zool., 122, 469 (1953)
89. Lefebvre, J., Boisselot, J.: (1951),
zitiert in Kalter, H. (1959)

90. Lefebvre, J.: (1964), zitiert in Vichi, F.
(1966)
91. Lehmann, F.: (1937), zitiert in Töndury, G.
(1956)
92. Lund, O.E., Degenhardt, K.H., Padtke, G.:
Experimentell erzeugte craniofaciale Dyspla-
sien. Ber. ophthal. Ges., 64, 397 (1961)
93. Maurath, J., Rehn, J.: Beiträge zur experi-
mentellen Erzeugung einfacher Mißbildungen
durch Sauerstoffmangel an Tritonen.
Frankfurt. Z. Path., 60, 495 (1949)
94. Millen, J.W.: Influence of cortisone on
teratogenic effects of hypervitaminosis A.
Brit. med. J., 2, 196 (1957)
95. Millen, J.W., Woolam, D.H.M.: Effect of vita-
min- B- complex on the teratogenic action
of hypervitaminosis A. Nature, 182, 940 (1958)
96. Millen, J.W., Woolam, D.H.M.: Influence
on the teratogenic action of X - radiation.
Nature, 182, 1801 (1958)
97. Murakami, U.: (1957), zitiert in Ritter, W.
(1963)
98. Murakami, U., Kameyama, Y.: Malformations
of the mouse fetus caused by hypervitaminosis A
of the mother during pregnancy.
Archives of Environmental Health, 10, 732 (1965)
99. Murphy, M.L. et al.: Comparison of teratogenic
chemicals in the rat and chick embryos.
Pediatrics, 19, 701 (1957)
100. Naujoks, H.: Der Einfluß kurzfristigen Sauer-
stoffmangels auf die Entwicklung des Hühnchens
in den ersten fünf Bruttagen.
Beitr. path. Anat., 113, 221 (1953)

Murphy, M.L., Karnofsky, D.A.: (1956), zitiert
in Kalter, H. (1959)

101. Nelson, M.M., et al.: Chronic riboflavin deficiency in the rat.
Proc. Soc. exp. Biol., 66, 651 (1947)
102. Nelson, M.M. et al.: (1952), zitiert in
Kalter, H. (1959)
103. Nelson, M.M. et al.: Multiple congenital abnormalities in the rat resulting from riboflavin deficiency induced by the antimetabolite galactoflavin. J. Nutr., 58, 125 (1956)
104. Nelson, M.M., et al.: Teratogenic effects of pantothenic acid deficiency in the rat.
J. Nutr., 62, 395 (1957)
105. Nelson, M.M., et al.: Effect of 36 - hour period of pteroylglutamic acid deficiency on fetal development in the rat.
Proc. Soc. exp. Biol., (N.Y.), 97, 809 (1958)
106. Nelson, M.M.: Teratogene Wirkung bei Pteroylglutaminsäuremangel bei der Ratte.
In: Ciba Foundation Symposium on congenital malformations, 134, 157 (1960)
107. Neuweiler, W., Richter, R.H.H.: Bemerkungen zur Ätiologie der Mißbildungen.
Schweiz. med. Wschr., 91, 359 (1961)
108. Nishihara, G.: Influence of female sex hormones in experimental teratogenesis.
Proc. Soc. exp. Biol.(N.Y.), 97, 809 (1958)
109. Nishimura, H., Nakai, K.: Developmental anomalies in offspring of pregnant mice treated with nicotine. Science, 127, 877 (1958)
110. Olim, Ch.B., Turner, H.B.: Anencephaly in fetuses of mother with tetralogy of Fallot.
J. Amer. med. Ass., 149, 932 (1952)

111. Paget, G.E., Thorpe, E.: A teratogenic effect of a sulphonamide in experimental animals. Brit. J. Pharmacol., 23, 305 (1964)
112. Pfaltz, H.: Einfluß von Vitaminmangel auf Fertilität, Trächtigkeitsverlauf und Entwicklung der Embryonen bei der Ratte. Münch. med. Wschr., 97, 1677 (1955)
113. Pinsky, L.: (1959), zitiert in Kalter, H. (1959)
114. Plüss, G.: (1962), zitiert in Stahl, A. (1964)
115. Poswillo, D.: Observations of fetal posture and causal mechanism of congenital deformity of palate, mandible and limbs. J. dent. Res., 45, Suppl. 3, 584 (1966)
116. Pruzansky, S.: Congenital anomalies of the face and associated structures. Verlag von Ch.C. Thomas (1961)
117. Nadl, H., Lorant, P.: "Ursache der Rubeolen-embryopathie. Münch. med. Wschr., 106, 746 (1964)
118. Regel, R.: Die Möglichkeiten und Grenzen der Klinik in der Ursachenforschung und Beurteilung bei menschlichen Mißbildungen. Wissenschaftliche Zeitschrift der Friedrich-Schiller- Universität Jena, 6, 55 (1956/57)
119. Riddle, O.: (1921-24), zitiert in Rübsaamen, H. (1955)
120. Ritter, W.: Über cranio-faciale Dysplasien und Störungen der Zahnentwicklung im Tierexperiment. Proceedings of the Second International Congress of Human Genetics, Rome, S. 1389 (1961)
121. Ritter, W., Degenhardt, K.H.: Durch Röntgenstrahlen induzierte mediane Kiefer- und Zahnverschmelzungen bei der Maus. Stoma, 15, 227 (1962)
122. Ritter, W.: Durch Röntgenstrahlen induzierte Zahnverschmelzungen bei der Maus. 2. Mittlg.: Histologische Befunde. Dtsch. zahnärztl. Z., 18, 1063 (1963)

123. Ritter, W.: Durch Röntgenstrahlen induzierte Kopfmißbildungen bei Mäuseembryonen.
Dtsch. Zahnärztebl., 17, 244 (1963)
124. Ritter, W., Degenhardt, K.H.: Clefts of the lips, jaws and palate induced in mice by means of x - rays.
Int. dent. J., 13, 489 (1963)
125. Kitter, W.: Zur Entwicklung des sekundären Gaumens.
Sonderdruck aus: Dtsch. zahnärztl. Z., 18, 168 (1964)
126. Ritter, W.; Grüter, H.J.: Röntgenstrahlen in der experimentell-embryologischen Forschung.
Dtsch. zahnärztl. Z., 22, 148 (1967)
127. v. Roth: (1935), zitiert in Stahl, A. (1964)
128. Roux, .: (1910), zitiert in Degenhardt, K.H. (1964)
129. Rübsaamen, H.: Über die teratogenetische Wirkung des Sauerstoffmangels in der Frühentwicklung.
Beitr. path. Anat., 112, 336 (1952)
130. Rübsaamen, H.: Mißbildungen am Hühnchenkeim nach experimentellem Sauerstoffmangel.
Verh. dtsch. Ges. Path., 35, 220 (1952)
131. Rübsaamen, H.: Mißbildungen durch Sauerstoffmangel im Experiment und in der menschlichen Pathologie. Naturwissenschaften, 42, 319 (1955)
132. Rübsaamen, H., Leder, O.: Zu den Ursachen menschlicher Mißbildungen.
Beitr. path. Anat., 115, 348 (1955)
133. Rübsaamen, H.: (1957), zitiert in Büchner, F. (1958)
134. Rugh, R.: X- irradiation effects on the human fetus. J. Pediat., 52, 531 (1958)

135. Rugh, R.: (1959), zitiert in Ritter, W. (1963)
136. Runner, N., Miller, R.: Congenital deformity in the mouse as a consequence of fasting.
Anat. Rec., 124, 437 (1956)
137. Russel, L.B.: X - ray induced developmental abnormalities in the mouse and their use in the analysis of embryological patterns.
J. of Exp. Zool., 114, 545 (1950)
138. Russel, L.B., Russel, W.L.: Radiation hazards to the embryo and fetus.
Radiology, 58, 369 (1952)
139. Russel, L.B., Russel, W.L.: An analysis of the changing radiation response of the developing mouse embryo.
J. Cellul. Comp. Physiol., 43, Suppl. 1, 103 (1954)
140. Schultze: (1861), zitiert in Stahl, A. (1964)
141. Sikov, M.R., Noonan, Th. R.: Anomalous development induced in the embryonic rat by the maternal administration of radiophosphorus.
Amer. J. Anat., 103, 137 (1958)
142. Stahl, A.: Vergleichende Untersuchungen über Einwirkung von Erbe und Umwelt auf Gebiß und Kiefer mit besonderer Berücksichtigung des Rezidivs nach der kieferorthopädischen Behandlung. Habilitationsschrift, Heidelberg, 1964
143. Steiniger, F.: Über die experimentelle Beeinflussung der Ausbildung erblicher Nasenscharten bei der Maus.
Z. menschl. Vererb.- und Konstit.Lehre, 24, 1 (1940)
144. Stocker, A.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Embryopathia rubeolosa. Über die Wirkung des Rubeolenerregers auf die Zahnentwicklung.
Inaugural - Dissertation, Zürich, 1951

145. Takekoshi, Sh.: (1961), zitiert in
Takekoshi, Sh. (1964)
146. Takekoshi, Sh.: The mechanisms of Vitamin A
induced teratogenesis.
J. Embryol. exp. Morph., 12, 263 (1964)
147. Takekoshi, Sh.: Effects of urethan on the
teratogenic action of hypervitaminosis A.
Gunma J. med. Sci., 14, 210 (1965)
148. Thalhammer, O., Heller - Scöllösy, E.: Exogene
Bildungsfehler ("Mißbildungen") durch Lostin-
jektionen bei der graviden Maus.
Z. Kinderheilk., 76, 351 (1955)
149. Thiersch, J. B.: (1957), zitiert in Kalter, H.
(1959)
150. Thomas, B.H., Wei Cheng, D.: Congenital abnor-
malities associated with Vitamin E malnutrition.
Proc. Iowa Acad. Sci., 59, 218 (1952)
151. Thomas, J.: Der heutige Stand unserer Kenntnisse
über die Entstehung und Vorkommen menschlicher
Mißbildungen. Zbl. Gynäk., 82, 1417 (1960)
152. Töndury, G.: Mißbildung und Experiment.
Vjschr.d. Naturforsch. Ges., 88, 245 (1943)
153. Töndury, G.: Entwicklungsstörungen durch che-
mische Faktoren und Viren.
Naturwissenschaften, 42, 312 (1955)
154. Töndury, G.: Mißbildungen, ein entwicklungs-
physiologisches Problem.
Münch. med. Wschr., 97, 1009 (1955)
155. Töndury, G.: Die kritischen Phasen in der
Embryonalentwicklung und ihre Störung durch
chemische Faktoren und Viren.
Vjschr. d. Naturforsch. Ges., 101 (1956)

156. Töndury, G.: Die Embryologie im Dienste der Krankheitsforschung.
Aus: Ergebnisse der medizinischen Grundlagenforschung, 1, 667 (1956)
157. Töndury, G.: "Embryopathien",
Verlag von Springer, 1962
158. Töndury, G.: Über den Infektionsweg und Pathogenese von Virusschädigungen beim menschlichen Keimling. Aus "Teratogenesis", Symposium der Schweizer. Akademie der medizinischen Wissenschaften, S. 379 (1963)
159. Töndury, G.: Empfindliche Phasen der Embryonalentwicklung. In : Ätiologische Faktoren bei menschlichen Mißbildungen. Triangel, 7, 90 (1965)
160. Trautmann, J.: Strahlenbedingte Fruchtschäden. Deutscher Roentgenkongreß B, S. 240 (1965)
161. Tuchmann-Duplessis, H., Mercier-Parot, L.: The teratogenic action of the antibiotic actinomycin. In CiSa Foundation Symposium on congenital malformations, 134, 115 (1960)
162. Tünte, W.: Vergleichende Untersuchungen über die Häufigkeit angeborener menschlicher Mißbildungen. Verlag von G. Fischer, 1965
163. Vichi, F.: I fattori metagenetici esogeni nelle malformazioni congenite (oro-maxillo-faciale): teratogenesi sperimentale e referimenti clinici. Min. stom., 15, 165 (1966)
164. Virchow : (1864), zitiert in Stahl, A. (1964)
165. Walker, B.E., Fraser, F.C.: The embryology of cortisone-induced cleft-palate. J. Embryol. exp. Morph., 5, 201 (1957)
166. Warkany, J., Nelson, M.M.: (1940/41) ; zitiert in Kalter, H. (1959)

167. Warkany, J.; Nelson, R.C.: Experimental production of congenital skeletal abnormalities in the offspring of rats fed by a deficient diet. *Amer. J. Roentgenol.*, 47, 889 (1942)
168. Warkany, J., Nelson, R.C., Schraffenberger, E.: Congenital malformations induced in rats by maternal nutritional deficiency. (IV. Cleft palate). *Amer. J. Dis. Child.*, 65, 882 (1943)
169. Warkany, J.: Congenital malformations induced by maternal nutritional deficiency. *J. Pediat.*, 25, 476 (1944)
170. Warkany, J.: Manifestations of prenatal nutritional deficiency. *Vitam. and Horm.*, 3, 73 (1945)
171. Warkany, J.: Some factors in the etiology of congenital malformations. *Amer. J. ment. Defic.*, 50, 231 (1945)
172. Warkany, J., Schraffenberger, E.: (1946), zitiert in Kalter, H. (1959)
173. Warkany, J., Schraffenberger, A.B.: Congenital malformations induced in rats by roentgen rays. *Amer. J. Roentgenol.*, 57, 455 (1947)
174. Warkany, J.: Etiology of congenital malformations. *Pediat.*, 2, 1 (1947)
175. Warkany, J.: Über experimentelle Erzeugung angeborener Mißbildungen bei Säuglingen. *Öst. Z. Kinderheilk.*, Sonderdruck aus Bd. 10, (1954)
176. Warkany, J., Deuschle, F.M.: Congenital malformations induced in rats by maternal riboflavin deficiency : dentofacial changes. *J. Amer. dent. Ass.*, 51, 139 (1955)
177. Warkany, J.: Congenital malformations and pediatrics. *Pediatrics*, 19, 725 (1957)

178. Warkany, J., Takacs, E.: Experimental production of congenital malformations in rats by salicylate poisoning.
Amer. J. Path., 35, 315 (1959)
179. Warkany, J.: Congenital malformations.
New Engl. J. Med., 265, 1046 (1961)
180. Warkany, J., Alter, H.: Maternal impressions and congenital malformations.
Plast. reconstr. Surg., 30, 628 (1962)
181. Wells : (1953), zitiert in Stahl, A. (1964)
182. Werthemann, A.: Auswirkungen mütterlicher Infektionen auf die Frucht unter besonderer Berücksichtigung von Rubellen und Toxoplasmose. Ann. Paediat., 171, 187 (1948)
183. Werthemann, A.: Zur pathologischen Anatomie der Toxoplasmose.
Schweiz. Z. Path., 11, 283 (1948)
184. Werthemann, A.; Reiniger, M.: Über Augenentwicklungsstörungen bei Rattenembryonen in der Frühschwangerschaft.
Acta Anat., 11, 329 (1950)
185. Werthemann, A.: Allgemeine Teratologie mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse beim Menschen.
Handbuch der allgemeinen Pathologie, VI, 1, 58 (1955)
186. Werthemann, A.: Allgemeine und spezielle Probleme bei der Analyse von Mißbildungsursachen, in Sonderheit bei Thalidomid- und Aminopterinschäden.
Schweiz. med. Wschr., 93, 223 (1963)
187. Wickes, I.G.: Foetal defects following insulin coma therapy in early pregnancy.
Brit. med. J.; 2, 1029 (1954)
188. Widok, K. u. H.: Ursachen kongenitaler Mißbildungen. Hippokrates, 35, 417 (1964)

189. wiedemann, n.R.: Derzeitiges Wissen über Exogenese von Mißbildungen im Sinne von Embryopathien beim Menschen.
Med. Welt, 24, 1343 (1962)
190. Williamson, A.P., Blattner, R.J., Simonson, L.: (1956), zitiert in Töndury, G. (1962)
191. wilson, J.G.: Differentiation and the reaction of rat embryos to radiation.
J. cell. comp. Physiol., 43, Suppl. 1, 11 (1954)
192. Wilson, J.G.: Experimental studies on congenital malformations.
J. chron. Dis., 10 (2), 111 (1959)
193. Wilson, J.G.: Experimental teratology.
Amer. J. Obstet. Gynec., 90, 1181 (1964)
194. Windorfer, A.: Über die Ursachen angeborener Mißbildungen.
Bundesgesundheitsblatt, 4, 81 (1961)
195. Wolff, E.: Les bases de la tératogenèse expérimentale des vertébrés amniotes d'après les résultats de méthodes directes.
Arch. Anat., (Strasbourg), II, 1 (1936)
196. Woolam, D.H., Millen, J.W.: (1960), zitiert in Takekoshi (1965)
197. Woolam, D.H. et al.: (1958), zitiert in Takekoshi (1965)
198. Wright, S., Wagner, H.: Types of subnormal development of the head from inbred strains of guinea pigs and their bearings on the classification and interpretation of vertebrate monsters. Amer. J. Anat., 54, 383 (1934)
199. Yamazaki, J.N. et al.: Outcome of pregnancy in women exposed to the atomic bomb in Nagasaki.
Amer. J. Dis. Child., 87, 448 (1954)

- 85-
200. Zarfl, M.: Über ein lebendes mißbildetes Kind nach ausgetragener Eileiterschwangerschaft. Z. Kinderheilk., 57, 505 (1935)
201. Ziegler, E.: Über die pränatalen Keimschädigungen durch exogene Faktoren. Praxis, 37, 105 (1948)
202. Zunin, C., Borrone, C.: (1955), zitiert in Kalter, H. (1959)
-

Nachtrag:

Millen, J.W., Woolam, D.H.M.: (1957), Zitiert in Takekoshi, S. (1965)

Millen, J.W., Woolam, D.H.M. (1960), zitiert in Takekoshi, S. (1965)

Für die Überlassung des Themas, sowie für die Anleitung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit, bin ich Frau Dr. Fleischer - Peters, der Oberärztin der kieferorthopädischen Abteilung, zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. Paschke danke ich für die Übernahme des Referats.

Lebenslauf

Am 16. 12. 1941 wurde ich als zweites Kind des Elektroingenieurs Adolf Patzelt und seiner Ehefrau Lisette Patzelt, geb. Richter, in Asch/Sudetenland geboren.

Nach der Ausweisung aus der Heimat 1946 besuchte ich von 1947 bis 1949 die Volksschule in Hochbruck/Niederbayern, von 1949 bis 1951 die Volksschule in Schwarzenbach/Saale. Anschließend kam ich in die Realschule in Schwarzenbach/Saale, die ich bis zur vierten Klasse besuchte. Dann wechselte ich an das Mädchenrealgymnasium in Hof/Saale über, an dem ich im Juni 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1960/61 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Universität Erlangen.

Am 6. 5. 1963 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung, am 13. 9. 1966 das zahnärztliche Staatsexamen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
